

I. MELLÉKLET

**FELSOROLÁS: MEGNEVEZÉS, GYÓGYSZERFORMÁK, GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY-
DÓZISOK, ALKALMAZÁSI MÓDOK, KÉRELMEZŐK, FORGALOMBA HOZATALI
ENGEDÉLY JOGOSULTJAI A TAGÁLLAMOKBAN**

Tagállam	Forgalomba hozatali engedély jogosultja	Név	Dózis	Gyógyszerforma	Alkalmazási mód
Ausztria	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau - City - Straße 6 A-1220 Wien Austria	Arcoxia	90 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Belgium	Merck Sharp and Dohme Chasussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Belgium	Arcoxia	90 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Cseh Köztársaság	Merck Sharp & Dohme B.V. Waanderweg 39 NL-2031 BN Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Ciprus	Merck Sharp & Dohme BV. Waarderweg 39 NL-2031 BN Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Dánia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 Postbox 581 NL 2031 BN Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Észtország	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Estonia	Arcoxia	90 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Finnország	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, P.O Box 581 NL-2031 BN Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Franciaország	Merck Sharp Dohme Chibret 3 avenue Hoche 75114 Paris Cedex 8 France	Arcoxia	90 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás

Tagállam	Forgalomba hozatali engedély jogosultja	Név	Dózis	Gyógyszerforma	Alkalmazási mód
Németország	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Germany	Arcoxia	90 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Görögország	VIANEX S.A. Tatoiou Street Nea Erythrea 14671 Greece	Arcoxia	90 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Magyarország	Merck Sharp & Dohme Magyarország Kft. Alkotás utca 50 1123 Budapest Hungary	Arcoxia	90 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Izland	Merck Sharp & Dohme - Regulatory Affairs Iceland Smedeland 8 DK-2600 Glostrup Danmark	Arcoxia	90 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Írország	Merck Sharp and Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9B4 England	Arcoxia	90 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Olaszország	Merck Sharp & Dohme S.p.A. Via G. Fabbioni, 6 00191 Roma Italy	Arcoxia	90 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Lettország	SIA Merck Sharp & Dohme Latvija Skanstes 13 Riga, LV-1013 Latvia	Arcoxia	90 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Litvánia	UAB „Merck Sharp & Dohme“ Lenktoji str. 27/ Kestucio str. 59 LT-08124 Vilnius Lithuania	Arcoxia	90 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás

Tagállam	Forgalomba hozatali engedély jogosultja	Név	Dózis	Gyógyszerforma	Alkalmazási mód
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme Chaussee de Waterloo 1135 B – 1180 Bruxelles Belgium	Arcoxia	90 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Málta	Merck, Sharp & Dohme Ltd. Hertfordshire Road Hoddesdon Hertsfordshire EN11 9BU United Kindgdom	Arcoxia	90 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Hollandia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waanderweg 39 NL-2031 BN Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Norvégia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 NL-2031 BN Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Lengyelország	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Chłodna 51 00-867 Warsaw Poland	Arcoxia	90 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Portugália	Merck Sharp & Dohme, Lda. PRT Quinta da Fonte – Edifício Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo Paço d' Arcos Portugal	Arcoxia	90 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Szlovákia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O. Box 581 NL-2031 BN Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás

Tagállam	Forgalomba hozatali engedély jogosultja	Név	Dózis	Gyógyszerforma	Alkalmazási mód
Szlovénia	Merck Sharp & Dohme inovativna zdravila d.o.o. Šmartinska 140 1000 Ljubljana Slovenia	Arcoxia	90 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Spanyolország	Merck Sharp & Dohme de España, S.A. Josefa Valcárcel, 38 28027 Madrid Spain	Arcoxia	90 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Svédország	Merck Sharp & Dohme BV PO Box 581 NL-2003 PC Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Egyesült Királyság	Merck Sharpe & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU United Kingdom	Arcoxia	90 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás

II. MELLÉKLET

AZ EMEA ÁLTAL BETERJESZTETT TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS AZ ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS ÉS A BETEGTÁJÉKOZTATÓ MÓDOSÍTÁSAINAK INDOKLÁSA

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK

Bevezetés

Az etorikoxib a COX-2 (ciklooxygenáz 2) szelektív inhibitora, amelyet az osteoarthritis (OA, naponta egyszer 30–60 mg), a rheumatoid arthritis (RA, naponta egyszer 90 mg), valamint az akut köszvényes arthritishez társuló fájdalom és gyulladások (naponta egyszer 120 mg) tüneti enyhítésére javallt.

Az etorikoxib szerepelt a szelektív COX-2 inhibitorok biztonságosságával kapcsolatban a CHMP-hez benyújtott korábbi betérjesztésekben, amelyeket 2004-ben és 2005-ben zártak le. Mindkét betérjesztési eljárás a COX-2 inhibitor készítmények, ezen belül az etorikoxib biztonságosságával foglalkozott, külön hangsúlyt fektetve a gyomor-bélrendszerrel és a szív-érrendszerrel kapcsolatos biztonságra. Ezek a termékinformációk frissítését eredményezték, a szelektív COX-2 inhibitorok szív-érrendszertrombózissal, gyomor-bélrendszerrel és súlyos bőrreakciókkal kapcsolatos kockázatát illetően az egész csoportra vonatkozó figyelmeztetések beillesztése formájában. Az egész csoportra vonatkozó – az összes szelektív COX-2 inhibitorra nézve bevezetett – figyelmeztetéseken és ellenjavallatokon felül kifejezetten az etorikoxib esetében ellenjavallatot szerepeltettek azokra a magas vérnyomású betegek vonatkozóan, akiknél a vérnyomás kontrollja nem megfelelő, mivel igazoltan magasabb volt a szívét és vesét érintő események gyakorisága, mint más COX-2 inhibitor készítményeknél.

2006 márciusában az Arcoxia (etorikoxib) forgalomba hozatali engedélyének jogosultjai kérelmet nyújtottak be az engedélyezett javallat kiterjesztésére, hogy abban szerepeljen a Bechterew-kór kezelése is, napi 90 mg-os ajánlott adaggal. Az értékelési eljárás során aggályok merültek fel a 90 mg adagban adott etorikoxib hosszú távú biztonságosságával kapcsolatban a Bechterew-kórban szenvedő betegeknél. Az etorikoxib 90 mg-os adagjának használatához kapcsolódó lehetséges fokozott szív-érrendszertrombózissal kapcsolatos aggályokat követően Franciaország úgy ítélte meg, hogy az Arcoxia haszon/kockázat profiljának felülvizsgálatára van szükség. Franciaország ezért értesítést küldött, amely 2007. szeptember 19-én érkezett az EMEA-hoz, és az 1084/2003/EK bizottsági rendelet 6. cikke (12) bekezdése értelmében 2007. szeptember 20-án betérjesztési eljárás indult.

A CHMP megvizsgálta a forgalomba hozatali engedély jogosultjai által a klinikai vizsgálatok, gyógyszerhasználati vizsgálatok és a gyógyszer-mellékhatások spontán jelentései alapján benyújtott adatokat. A CHMP értékelte a hatásosságra vonatkozóan a Bechterew-kórt tekintve benyújtott adatokat és a Bechterew-kórral kapcsolatban összegyűjtött biztonsági adatokat, valamint a rheumatoid arthritises betegpopulációra vonatkozó adatokat is, amelynek esetében ugyanezt az adagot engedélyezték a kezelésre.

A CHMP 2008. június 26-án arra a következtetésre jutott, hogy az adatok megerősítik az etorikoxib ismert, viszonylag hátrányos renovaszkuláris biztonsági profilját (magas vérnyomás, ödéma és pangásos szívelégtelenség), de a szív-érrendszertrombózis kockázata hasonló a diklofenákéhoz, és a gyomor-bélrendszer felső szakaszával kapcsolatos biztonság bizonyos fokig előnyösebb a naproxenhez és a diklofenákhoz képest (noha a gyomor-bélrendszer alsóbb szakaszát illetően nincs különösebb biztonsági előny). Kevés közvetlen összehasonlító biztonsági adat áll rendelkezésre a diklofenaktól eltérő egyes nem szteroid gyulladáscsökkentőkre (NSAID-k) és a naproxenre nézve, és ezért nehéz meghatározni az etorikoxib ibuprofenhez, ketoprofenhez vagy más, kevésbé gyakran alkalmazott NSAID-khez viszonyított kockázatait.

A gyógyszerhasználati adatok azt mutatták, hogy néhány magas vérnyomású betegnél megkezdik az etorikoxibbal végzett kezelést. A CHMP ezért azt javasolja, hogy erősítsék meg a magas vérnyomású betegek kezelésére vonatkozó ellenjavallatot, és figyelmeztessék a gyógyszert felíró személyeket, hogy a magas vérnyomást nyomon kell követni, különösen a kezelés megkezdésének első 2 hetében. Az egészségügyi szakembereket kommunikációs levéllel (DHCP) kell emlékeztetni ezekre az intézkedésekre.

A klinikai vizsgálatok adatai a kezelés klinikai szempontból jelentős hatását mutatták a naponta egyszer 90 mg adagban adott etorikoxib esetén a Bechterew-kór javallatában; néhány rendelkezésre álló adat azonban arra utal, hogy a kisebb adagok szintén hatásosak lehetnének. A CHMP ezért azt

javasolja, hogy dóziskereső vizsgálatokban tárják fel, hogy a naponta egyszer 60 mg adaggal végzett kezelés szintén megfelelő lenne-e bizonyos betegek számára.

A rendelkezésre álló adatok alapján a CHMP úgy véli, hogy az etorikoxib előnyei a Bechterew-kór kezelése terén meghaladják a kockázatokat.

AZ ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS ÉS A BETEGTÁJÉKOZTATÓ MÓDOSÍTÁSÁNAK INDOKOLÁSA

- A bizottság mérlegelte az 1084/2003/EK bizottsági rendelet 6. cikkének (12) bekezdése alapján az Arcoxiára és kapcsolódó nevekre benyújtott betérjesztést.

Mivel:

- A rendelkezésre álló adatok alapján a CHMP úgy ítélte meg, hogy az Arxocia (etorikoxib) 90 mg-os adagjának haszon/kockázat aránya a Bechterew-kór javallatában kedvező; a szívvel és vesével kapcsolatos biztonság tekintetében azonban az alkalmazási előírást és a betegtájékoztatót ellenjavallatokkal és figyelmeztető részekkel egészítették ki.

A CHMP a forgalomba hozatali engedélyek módosításának engedélyezését javasolja, amelyekre vonatkozóan az alkalmazási előírás, a címkeszöveg és a betegtájékoztató a III. mellékletben, annak feltételei pedig a IV. mellékletben szerepelnek.

III. MELLÉKLET

**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS,
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

<ARCOXIA (lásd I. Melléklet)> 30 mg filmtabletta
<ARCOXIA (lásd I. Melléklet)> 60 mg filmtabletta
<ARCOXIA (lásd I. Melléklet)> 90 mg filmtabletta
<ARCOXIA (lásd I. Melléklet)> 120 mg filmtabletta
[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

30, 60, 90 vagy 120 mg etorikoxib filmtablettánként.

Segédanyag:

30 mg: 1,4 mg laktóz

60 mg: 2,8 mg laktóz

90 mg: 4,2 mg laktóz

120 mg: 5,6 mg laktóz

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

30 mg tabletták: Kékeszöld, alma alakú, mindkét oldalán domború tabletták, <egyik oldalán „101”, másik oldalán „ACX 30” mélynyomású jelzéssel ellátva>.

60 mg tabletták: Sötétzöld, alma alakú, mindkét oldalán domború tabletták, <egyik oldalán „200”, másik oldalán „ARCOXIA 60” mélynyomású jelzéssel ellátva>.

90 mg tabletták: Fehér, alma alakú, mindkét oldalán domború tabletták, <egyik oldalán „202”, másik oldalán „ARCOXIA 90” mélynyomású jelzéssel ellátva>.

120 mg tabletták: Halványzöld, alma alakú, mindkét oldalán domború tabletták, <egyik oldalán „204”, másik oldalán „ARCOXIA 120” mélynyomású jelzéssel ellátva>.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az osteoarthritis (OA), a rheumatoid arthritis (RA) és a spondylitis ankylopoetica tüneteinek, illetve az akut köszvényes arthritisszel járó fájdalom és a gyulladásos tünetek csökkentésére javallt.

Szelektív COX-2-gátló minden egyes beteg esetében a teljes körű kockázat mérlegelése alapján írható fel (lásd 4.3, 4.4 pontok).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az <ARCOXIA> orálisan alkalmazandó és bevehető étellel vagy étkezéstől függetlenül. A gyógyszer hatása gyorsabban jelentkezhet, ha a beteg az <ARCOXIA-t> nem étkezéskor veszi be; ezt figyelembe kell venni azokban az esetekben, amikor a tünetek gyors enyhítésére van szükség.

Mivel az etorikoxib kardiovaszkuláris kockázata a dózissal és az expozíció időtartamával fokozódhat, a lehető legrövidebb ideig, a legkisebb hatásos napi adagot kell alkalmazni. A tünetek enyhítésének

szükségességét és a beteg kezelésre adott válaszát rendszeres időközönként ellenőrizni kell, különösen az osteoarthritisben szenvedő betegek esetében (lásd 4.3, 4.4, 4.8 és 5.1 pont).

Osteoarthritis

A javasolt adag 30 mg naponta egyszer. Néhány betegnél, akiknek a tünetei nem szűnnek megfelelő módon, 60 mg naponta egyszer adva növelheti a hatásosságot. A terápiás haszon elmaradása esetén más terápiás lehetőségeket kell megfontolni.

Rheumatoid arthritis

A javasolt adag 90 mg naponta egyszer.

Heveny köszvényes arthritis

A javasolt adag 120 mg naponta egyszer. A 120 mg-os etorikoxib filmtablettát csak a heveny tünetekkel járó időszakban szabad alkalmazni. A heveny köszvényes arthritis kezelésére irányuló klinikai vizsgálatok során az etorikoxibot 8 napon át adták.

Spondylitis ankylopoetica

A javasolt adag naponta egyszer 90 mg.

Az egyes javallatok esetén ajánlottnál nagyobb dózisok vagy nem mutattak nagyobb hatékonyságot, vagy nem tanulmányozták azokat. Ezért:

Osteoarthritis (OA) esetén a dózis nem haladhatja meg a napi 60 mg-ot.

Rheumatoid arthritis (RA) és spondylitis ankylopoetica esetén a dózis nem haladhatja meg a napi 90 mg-ot.

Heveny köszvényes arthritis esetén a dózis nem haladhatja meg a napi 120 mg-ot, a kezelés maximális időtartama 8 nap.

Idős betegek

Az adag módosítására nincs szükség idős betegeknél. Más betegekhez hasonlóan, az idős betegeknél is óvatossággal kell eljárni (lásd 4.4 pont).

Májelégtelenség

Az indikációtól függetlenül, enyhe májelégtelenségben (Child-Pugh pontszám: 5–6) szenvedő betegek esetén a napi egyszeri 60 mg-os adagot nem szabad túllépni. Az indikációtól függetlenül, közép súlyos májelégtelenségben (Child-Pugh pontszám: 7–9) szenvedő betegekben a **minden második napon adott** 60 mg-os dózist nem szabad túllépni; 30 mg napi egyszeri adása szintén megfontolható.

A rendelkezésre álló klinikai tapasztalat, főként a közép súlyos májelégtelenségben szenvedő betegek esetében, korlátozott, ezért elővigyázatosság javasolt. Súlyos májelégtelenségre (Child-Pugh pontszám: ≥ 10) vonatkozó klinikai tapasztalatok nem állnak rendelkezésre, ezért az etorikoxib alkalmazása ilyen betegek esetében ellenjavallt (lásd 4.3, 4.4 és 5.2 pont).

Veseelégtelenség

Az adag módosítására nincs szükség azoknál a betegeknél, akiknél a kreatinin-clearance értéke ≥ 30 ml/perc (lásd 5.2 pont). 30 ml/perc-es értéknél kisebb kreatinin-clearance esetén az etorikoxib alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Gyermekgyógyászati betegek

Az etorikoxib gyermekeknél és 16 évesnél fiatalabb serdülőknél ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység (lásd 6.1 pont).

Aktív, peptikus fekély vagy gasztrointesztinális (GI) vérzés.

Azoknál a betegeknél, akiknél bronchospasmus, akut rhinitis, orrpolipok, angioneurotikus ödéma, urticaria, illetve allergiás típusú reakciók alakultak ki acetilszalicilsav vagy NSAID készítmények, köztük COX-2 (ciklooxygenáz-2) gátlók, adását követően.

Terhesség vagy szoptatás (lásd 4.6 és 5.3 pont).

Súlyos májelégtelenség (szérum albumin < 25 g/l vagy Child-Pugh pontszám: ≥ 10).

< 30 ml/perc alatti becsült kreatinin-clearance érték.

16 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők.

Gyulladásos bélbetegség.

Pangásos szívelégtelenség (NYHA II-IV).

Hipertóniában szenvedő betegeknél, akiknek a vérnyomása tartósan 140/90 Hgmm fölé emelkedett és nem kielégítően kontrollált.

Ischaemiás szívbetegség, perifériás verőérbetegség és/vagy cerebrovascularis megbetegedés klinikailag manifeszt formái.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Gasztrointesztinális hatások

Az etorikoxibbal kezelt betegeknél felső gasztrointesztinális szövődmények [perforációk, fekélyek vagy vérzések (PUV-ok)] alakultak ki, amelyek néhány esetben halálos kimenetelűek voltak.

Óvatossággal kell eljárni azon betegek kezelésekor, akiknél NSAID készítmények adása esetén legmagasabb a gasztrointesztinális szövődmények kialakulásának kockázata: időskorúak, azon betegek, akik egyidejűleg más NSAID készítményeket vagy acetilszalicilsavat kapnak, vagy akiknek az anamnézisében már szerepel gasztrointesztinális betegség (pl. fekély és GI vérzés).

Az etorikoxib acetilszalicilsavval (akár kis dózisokban) való együttes adásakor tovább növekszik a gasztrointesztinális mellékhatások kialakulásának kockázata (gasztrointesztinális fekélyek vagy más gasztrointesztinális szövődmények). A hosszú távú klinikai vizsgálatokban a szelektív COX-2-gátló + acetilszalicilsav kombináció és a nem szteroid gyulladásgátló + acetilszalicilsav kombináció gasztrointesztinális biztonságossága között nem mutattak ki szignifikáns különbséget (lásd 5.1 pont).

Kardiovaszkuláris hatások

Klinikai vizsgálatokból arra lehet következtetni, hogy a szelektív COX-2-gátló gyógyszerek osztálya összefüggésben állhat a trombotikus eseményekkel (különösen a myocardialis infarctussal (MI) és a stroke-kal) a placebohoz és néhány NSAID készítményhez viszonyítva. Mivel az etorikoxib kardiovaszkuláris kockázata a dózissal és az expozíció időtartamával fokozódhat, a lehető legrövidebb ideig, a lehető legkisebb hatékony napi adagot kell alkalmazni. A tünetek enyhítésének szükségességét és a beteg kezelésre adott válaszát rendszeres időközönként ellenőrizni kell, különösen az osteoarthritisben szenvedő betegek esetében (lásd 4.2, 4.3, 4.8 és 5.1 pontok).

Azokat a betegeket, akiknél kardiovaszkuláris eseményekre hajlamosító jelentős kockázati tényezők (például hipertónia, hyperlipidaemia, diabetes mellitus, dohányzás) állnak fenn, csak alapos megfontolás után lehet etorikoxibbal kezelni (lásd 5.1 pont).

A szelektív COX-2-gátlók nem rendelkeznek thrombocyta-gátló hatással, így nem helyettesíthetik az acetilszalicilsavat a kardiovaszkuláris thromboemboliás megbetegedések profilaxisában. Ezért a thrombocytagátló kezelést nem szabad leállítani (lásd 4.5 és 5.1 pont).

Renalis hatások

A renalis proszttaglandinoknak kompenzáló szerepük lehet a vese perfúziójának fenntartásában. Ezért csökkent vese-perfúzió esetén az etorikoxib-adagolás csökkentheti a proszttaglandin-termelést és másodlagosan a renalis véráramlást, csökkentve ezáltal a vesefunkciót. Ennek a veszélynek leginkább a már eleve jelentősen csökkent vesefunkciójú, dekompenzált szívelégtelenségben vagy cirrózisban szenvedő betegek vannak kitéve. Ezeknél a betegeknél felmerül a vesefunkció ellenőrzésének szükségessége.

Folyadékretenció, ödéma és hipertónia

A proszttaglandin-szintézist gátló egyéb gyógyszerekhez hasonlóan etorikoxibbal kezelt betegeknél folyadékretenciót, ödémát és hipertóniát figyeltek meg. Mint minden nem szteroid gyulladáscsökkentő (NSAID) gyógyszer, így az etorikoxib is újonnan kialakuló vagy ismételten fellépő pangásos szívelégtelenséggel járhat. Az etorikoxibra adott dóziszfüggő válaszra vonatkozó információkat illetően lásd 5.1 pont. Fokozott óvatosság szükséges az anamnézisben szereplő szívelégtelenség, balkamra dysfunctio, illetve hipertónia, valamint bármilyen egyéb okból fennálló ödéma esetén. Ha a betegek említett kórképeinek rosszabbodására utaló klinikai jelek észlelhetők, megfelelő intézkedéseket kell tenni, beleértve az etorikoxib elhagyását is.

Az etorikoxib gyakoribb és súlyosabb hipertóniát okozhat, mint néhány egyéb NSAID készítmény és szelektív COX-2-gátló, különösen magas dózisokban alkalmazva. Ezért az etorikoxib-kezelés megkezdése előtt a vérnyomást be kell állítani (lásd 4.3 pont) és különös figyelmet kell fordítani a vérnyomás ellenőrzésére az etorikoxib-kezelés alatt. A vérnyomást a kezelés megkezdését követő két héten belül, majd ezt követően rendszeresen ellenőrizni kell. Ha a vérnyomás jelentősen megemelkedik, alternatív kezelés alkalmazását kell fontolóra venni.

Májhatások

A napi 30, 60 vagy 90 mg etorikoxibbal maximum egy éven át kezelt betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatokban a betegek körülbelül 1%-ánál jelentették az alanin-aminotranszferáz (ALT) és/vagy az aszpartát-aminotranszferáz (AST) szint emelkedését (a felső normálérték kb. háromszorosára vagy több, mint háromszorosára).

A májbetegségekre utaló tünetek és/vagy jelek, illetve kóros májfunkciós eredmény esetén a beteget megfigyelés alatt kell tartani. Májbetegségekre utaló jelek esetén, illetve ha tartósan kóros májfunkciós eltérésekre (a felső normálérték háromszorososa) derül fény, az etorikoxib-kezelést el kell hagyni.

Általános

Amennyiben a kezelés során a betegeknél bármelyik fent említett szervrendszer működése romlik, megfelelő intézkedéseket kell tenni, és megfontolandó az etorikoxib kezelés felfüggesztése. Etorikoxib-kezelés esetén megfelelő orvosi ellenőrzésre van szükség idős, illetve vese-, máj- vagy szívbetegségben szenvedő betegeknél.

Dehidrált betegeknél az etorikoxib-kezelést óvatosan kell megkezdeni. Ajánlatos a betegek rehidrálása az etorikoxib-kezelés megkezdése előtt.

A forgalomba hozatalt követően végzett vizsgálatokban NSAID készítmények és néhány szelektív COX-2-gátló alkalmazásával összefüggésben súlyos, néhány esetben halálos kimenetelű bőrreakciókról (beleértve az exfoliativ dermatitist, a Stevens-Johnson szindrómát, és a toxicus epidermalis necrolysis) számoltak be nagyon ritkán (lásd 4.8 pont). Úgy tűnik, hogy a betegek a terápia kezdeti szakaszán vannak leginkább kitéve ezen reakciók kockázatának és az esetek nagy részében a reakció kezdete a kezelés első hónapjára tehető. Az etorikoxibot kapó betegeknél súlyos túlérzékenységi reakciókat (úgy mint anafilaxia és angioödéma) jelentettek (lásd 4.8 pont). Egyes szelektív COX-2-gátlókat összefüggésbe hozták a bőrreakciók megnövekedett kockázatával olyan betegek esetében, akiknél korábban bármilyen gyógyszerallergia előfordult. Az etorikoxib-kezelést meg kell szakítani bőrkiütés, nyálkahártya-elváltozások vagy a túlérzékenység bármely más jelének első megjelenésekor.

Az etorikoxib elfedheti a lázat és a gyulladás egyéb tüneteit.

Az etorikoxib warfarinnal vagy egyéb orális antikoagulánssal való együttadásakor óvatossággal kell eljárni (lásd 4.5 pont).

Az etorikoxib alkalmazása - más ciklooxygenáz / prosztaglandin-szintézist gátló gyógyszerkészítményekhez hasonlóan - nem ajánlott olyan nőknél, akik teherbe kívánnak esni (lásd 4.6, 5.1 és 5.3 pont).

Az <ARCOXIA> tabletták laktózt tartalmaznak. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, Lapp laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Farmakodinámiás interakciók

Orális antikoagulánsok: Jól beállított, tartósan warfarinnal kezelt betegeknél napi 120 mg etorikoxib a Nemzetközi Normalizált Arányszám (INR) alapján kifejezett protrombin idő körülbelül 13%-os növekedését okozta. Ezért az orális antikoagulánsokat szedő betegeknél rendszeresen ellenőrizni kell az INR protrombinidő-értékeket, főként az etorikoxib-kezelés megkezdését vagy a dózis megváltoztatását követő néhány napon (lásd 4.4 pont).

Diuretikumok, ACE-gátlók és angiotenzin-II-antagonisták: Az NSAID csoportba tartozó szerek csökkenthetik a diuretikumok és az egyéb vérnyomáscsökkentő szerek hatását. Egyes csökkent vesefunkciójú betegeknél (pl. dehidrált betegek vagy csökkent vesefunkciójú idős betegek) az ACE-gátlók vagy angiotenzin-II-antagonisták és ciklooxygenáz-gátlók együttes adása tovább ronthatja a vesefunkciót és akut veseelégtelenséget is okozhat. Ez a hatás azonban általában reverzibilis. Ezeket a kölcsönhatásokat figyelembe kell venni azoknál a betegeknél, akik párhuzamosan szednek etorikoxibot és ACE-gátlókat, vagy angiotenzin-II-antagonistákat. Következésképpen, a gyógyszerkombináció alkalmazásakor óvatossággal kell eljárni, különösen az idős korú betegek esetében. A betegeket megfelelően hidratálni kell, valamint fontolóra kell venni a vesefunkció ellenőrzését az együttes terápia megkezdésekor, majd azt követően rendszeres időközönként.

Acetilszalicilsav: Egy egészséges személyeken végzett vizsgálat során, a napi egyszeri 120 mg etorikoxib, elérve az egyensúlyi, „steady state” állapotot, nem befolyásolta az acetilszalicilsav (napi egyszeri 81 mg) thrombocytaaggregáció-gátló hatását. Az etorikoxib párhuzamosan alkalmazható a kardiovaszkuláris profilaxis céljából (kis dózisban) adott acetilszalicilsavval. A kis dózisú acetilszalicilsav és az etorikoxib együttes alkalmazása azonban növelheti a GI fekélyek és más szövődmények gyakoriságát az önmagában alkalmazott etorikoxibhoz viszonyítva. A kardiovaszkuláris profilaxis céljára használt dózisonál *nagyobb* mennyiségű acetilszalicilsav vagy más NSAID szer és az etorikoxib együttes adása nem javasolt (lásd 5.1 és 4.4 pont).

Ciklosporin és takrolimus: Bár az etorikoxib és a szóban forgó szerek interakcióját nem tanulmányozták, a ciklosporin vagy takrolimus bármilyen NSAID készítménnyel történő együttes adása fokozhatja a ciklosporin vagy takrolimus vesékre gyakorolt toxikus hatásait. Az etorikoxib és a szerek bármelyikének együttadása esetén a vesefunkciós paraméterek gyakori ellenőrzése szükséges.

Farmakokinetikai interakciók

Az etorikoxib hatása más gyógyszerek farmakokinetikájára

Lítium: Az NSAID csoportba tartozó szerek csökkentik a lítium renális kiválasztását, és ezáltal emelik a lítium plazmakoncentrációját. Szükség esetén, a lítium plazmakoncentrációját gondosan ellenőrizni kell és a lítium adagját megfelelően be kell állítani együttes alkalmazáskor, illetve a NSAID alkalmazásának felfüggesztésekor.

Metotrexát: Két vizsgálatban tanulmányozták az etorikoxib hatását metotrexáttal kezelt betegeken. A rheumatoid arthritisben szenvedő betegek a heti egyszeri 7,5–20 mg metotrexát mellett, egy héti napi

egyszeri 60, 90, vagy 120 mg etorikoxibot kaptak. A 60 és 90 mg dózisban adott etorikoxib nem befolyásolta a metotrexát plazmakoncentrációját, illetve vese-clearance-ét. A 120 mg dózisú etorikoxib az egyik vizsgálatban nem befolyásolta a kezelést, a másikon azonban 28%-kal növelte a metotrexát plazmakoncentrációját és 13%-kal csökkentette annak vese-clearance-ét. Ha etorikoxibot és metotrexátot egyidejűleg alkalmaznak, megfelelő figyelmet kell fordítani a metotrexát okozta toxikus tünetekre.

Orális fogamzásgátlók: A 60 mg etorikoxib és 35 mikrogramm etinil-ösztadiol (EE) és 0,5-1 mg noretindront tartalmazó orális fogamzásgátlóval 21 napon át való együttadásának hatására az EE egyensúlyi állapotban mért AUC_{0-24h} értéke 37%-kal nőtt. A 120 mg etorikoxib és ugyanezen fogamzásgátló egyidejű vagy 12 órás időkülönbséggel történő együttes adásának hatására az EE egyensúlyi állapotban mért AUC_{0-24h} értéke 50-60%-kal nőtt. Az EE-koncentráció ilyen arányú növekedését figyelembe kell venni az etorikoxibbal együtt alkalmazandó, orális fogamzásgátló kiválasztásakor. Az EE-expozíció növekedése fokozhatja az orális fogamzásgátlók okozta mellékhatások előfordulását (pl. vénás thromboemboliás szövődmények fokozott kockázatú nők esetén).

Hormonpótló kezelés (HRT): Konjugált ösztrogéneket (0,625 mg PREMARIN™) tartalmazó hormonpótló kezelés során 28 napig alkalmazott, 120 mg dózisú etorikoxib hatására megnövekedett a nem-konjugált ösztroin (41%), az ekvilin (76%) és a 17- β -ösztadiol (22%) egyensúlyi állapotban mért átlagos AUC_{0-24h} értéke. Az etorikoxib javasolt krónikus dózisainak (30, 60 és 90 mg) hatásait még nem vizsgálták. A 120 mg-os etorikoxib a PREMARIN ezen ösztrogenikus összetevőinek expozíciójára (AUC_{0-24hr}) kevesebb, mint fele akkora hatást fejtett ki, mint amit a PREMARIN önmagában, 0,625 mg-ról 1,25 mg-ra emelt dózisban való adásakor figyeltek meg. Ezen emelkedések klinikai jelentősége nem ismert, és a PREMARIN nagyobb dózisainak etorikoxibbal való együttes alkalmazását nem tanulmányozták. Az ösztrogenikus koncentráció ezen emelkedéseit figyelembe kell venni az etorikoxibbal együttesen alkalmazandó, szelektív postmenopausalis hormonkezelés kiválasztásakor, mert a megnövekedett ösztrogén expozíció hatására fokozódhat a hormonpótló kezeléssel összefüggésben álló mellékhatások kockázata.

Prednizon/prednizolon: Gyógyszerkölsönhatás-vizsgálatokban az etorikoxib nem gyakorolt klinikailag jelentős hatást a prednizon/prednizolon farmakokinetikájára.

Digoxin: Egészséges önkénteseknek 10 napon át, naponta egyszer adott 120 mg etorikoxib nem befolyásolta a digoxin egyensúlyi állapotára jellemző AUC_{0-24h} értéket, illetve a vesén át történő kiürülését. A digoxin C_{max} értéke (mintegy 33%-kal) emelkedett. A betegek többségénél az ilyen mértékű növekedés általában jelentéktelen, a digoxintoxicitás szempontjából veszélyeztetett betegeknél azonban fokozott óvatossággal kell eljárni, ha az etorikoxibot és a digoxint egyidejűleg alkalmazzák.

Az etorikoxib hatása a szulfotranszferáz enzimek által metabolizálódó gyógyszerekre

Az etorikoxib gátolja az emberi szulfotranszferáz-aktivitást, különösen a SULT1E1 enzim aktivitását, és kimutatták, hogy növeli az etinil-ösztadiol szérumkoncentrációját. Bár a többféle szulfotranszferáz enzim hatásaival kapcsolatos mai ismereteink még hiányosak, és sok gyógyszer esetében ezek klinikai következményeit jelenleg is vizsgálják, fokozott figyelmet kell fordítani azokra a betegekre, akiknél az etorikoxibot egyéb, elsősorban az emberi szulfotranszferáz enzimek által metabolizált gyógyszerekkel (például orális szalbutamol és minoxidil) alkalmazzák egyidejűleg.

Az etorikoxib hatása a CYP izoenzimek által metabolizálódó gyógyszerekre

In vitro vizsgálatok alapján az etorikoxib várhatóan nem gátolja a következő citokróm P450 (CYP) izoenzimeket: 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, illetve 3A4. Egészséges személyek bevonásával végzett vizsgálat során a napi 120 mg-os dózisban adott etorikoxib nem befolyásolja a májban levő CYP3A4 enzim aktivitását, amelyet az eritromicin kilégzési teszttel mértek.

Egyéb gyógyszerek hatása az etorikoxib farmakokinetikájára

Az etorikoxib-metabolizmus fő útvonala a CYP enzimek függvénye. Úgy tűnik, hogy *in vivo* a CYP3A4 hozzájárul az etorikoxib metabolizmusához. *In vitro* vizsgálatok azt mutatják, hogy a CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 és CYP2C19 szintén katalizálhatják a metabolizmus fő útvonalát, de a kvantitatív szerepüket *in vivo* vizsgálatokban nem vizsgálták.

Ketokonazol: Egészséges önkénteseknek napi egyszer, 400 mg dózisban, 11 napon át adagolt ketokonazol (a CYP3A4 egyik hatékony gátlószere) klinikai szempontból nem befolyásolta jelentősen a 60 mg etorikoxib egyszeri adagolásának farmakokinetikáját (az AUC 43%-kal növekszik).

Rifampicin: Az etorikoxib rifampicinnel, a CYP enzimek erős induktórával való együttadása 65%-kal csökkentette az etorikoxib plazmakoncentrációját. E gyógyszerkölcsonhatás a tünetek visszatérését eredményezheti az etorikoxib és a rifampicin együttes alkalmazásakor. Bár az előbbieket felvethetik az adag emelésének lehetőségét, az etorikoxib egyes javallatainál megadott adagoknál nagyobb dózisok rifampicinnel történő együttadását nem vizsgálták, ezért alkalmazásuk nem javasolt (lásd 4.2 pont).

Antacidok: Az antacidok nem befolyásolják klinikailag releváns mértékben az etorikoxib farmakokinetikáját.

4.6 Terhesség és szoptatás

Terhesség

Az etorikoxib alkalmazása – éppúgy, mint bármely COX-2 gátló gyógyszerkészítmény adása – nem javasolt olyan nők esetében, akik teherbe kívánnak esni.

Az etorikoxib terhes nőknél történő alkalmazását illetően nem állnak rendelkezésre klinikai adatok. Állatokon végzett vizsgálatokban reprodukció toxicitást mutattak ki (lásd 5.3 pont). Terhesség esetén a magzati kockázat lehetősége nem ismert. Az etorikoxib – a prosztaglandin-szintézist gátló egyéb gyógyszerkészítményekhez hasonlóan – fájásrenyheséget és a ductus arteriosus korai záródását okozhatja a terhesség utolsó trimeszterében. Az etorikoxib alkalmazása ellenjavallt a terhesség ideje alatt (lásd 4.3 pont). Ha a beteg a kezelés során esik teherbe, az etorikoxib adását fel kell függeszteni.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az etorikoxib kiválasztódik-e az emberi anyatejbe. Laktáló patkányokban az etorikoxib kiválasztódik a tejbe. Az etorikoxibot szedő nők számára tilos a szoptatás (lásd 4.3 és 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az etorikoxibnak a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatását nem vizsgálták. Azonban az etorikoxib szedése során szédülést, kábultságot vagy aluszékonytságot tapasztaló betegeknek tartózkodniuk kell a gépjárművezetéstől és munkagépek kezelésétől.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A klinikai vizsgálatokban mintegy 7152 személynél, köztük kb. 4614 osteoarthritisben, rheumatoid arthritisben, krónikus derékfájásban vagy spondylitis ankylopoeticában szenvedő betegnél vizsgálták az etorikoxib biztonságosságát (kb. 600 osteoarthritisben vagy rheumatoid arthritisben szenvedő betegnél egy évig vagy tovább folytatták a kezelést).

A klinikai vizsgálatokban a mellékhatás-profil hasonló volt osteoarthritis vagy rheumatoid arthritis miatt etorikoxibbal egy évig vagy annál tovább kezelt betegeknél.

Egy klinikai vizsgálat során akut köszvényes arthritiszben szenvedő betegeket napi egyszeri 120 mg etorikoxibbal kezelték nyolc napon át. E vizsgálatban a mellékhatás-profil általánosságban hasonló volt az osteoarthritisre, rheumatoid arthritiszre, illetve krónikus derékfájdalomra irányuló kombinált vizsgálatokban észlelthez.

A kardiovaszkuláris biztonságossági kimenetelt vizsgáló program összesített adatai szerint három, aktív komparátor-kontrollos vizsgálat során 17 412 osteoarthritisben vagy rheumatoid arthritiszben szenvedő beteget kezelték etorikoxibbal, átlagosan hozzávetőleg 18 hónapon keresztül. A program biztonságossági adatait az 5.1 pontban ismertetjük.

A következő mellékhatásokról számoltak be a placebónál nagyobb előfordulási gyakorisággal klinikai vizsgálatok során, amelyekben osteoarthritisben, rheumatoid arthritiszben, krónikus alsó gerinctáji fájdalomban vagy spondylitis ankylopoeticában szenvedő betegeket 12 héten át 30, 60, illetve 90 mg etorikoxibbal kezelték, a MEDAL program vizsgálataiban illetve a forgalomba hozatalt követően:

[Nagyon gyakori ($\geq 1/10$), Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), Nem gyakori ($\geq 1/1000 - 1/100$), Ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), Nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)]

Fertőző betegségek és parazitaferőzések:

Nem gyakori: gastroenteritis, felső légúti fertőzések, húgyúti fertőzések.

Immunrendszeri betegségek és tünetek:

Nagyon ritka: túlérzékenységi reakciók, köztük angioödéma, anafilaxiás/anafilaktoid reakciók, a sokkot beleértve.

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek:

Gyakori: oedema/folyadékretenció,

Nem gyakori: megváltozott étvágy, testsúlygyarapodás.

Pszichiátriai kórképek:

Nem gyakori: szorongás, depressio, csökkent szellemi képességek.

Nagyon ritka: zavartság, hallucinációk.

Idegrendszeri betegségek és tünetek:

Gyakori: szédülés, fejfájás.

Nem gyakori: ízérzés zavara, insomnia, paraesthesia/hypaesthesia, somnolentia.

Szembetegségek és szemészeti tünetek:

Nem gyakori: homályos látás, conjunctivitis.

A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei:

Nem gyakori: tinnitus (fülszengés), vertigo.

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek:

Gyakori: palpitiatio.

Nem gyakori: pitvarfibrillatio, congestiv szívelégtelenség, nem specifikus EKG-eltérések, myocardialis infarktus¹.

¹ Hosszú távú placebo- és aktív-kontrollált klinikai vizsgálatok elemzése alapján egyes COX-2-gátlókat összefüggésbe hozták súlyos artériás trombotikus események (köztük a myocardialis infarktus és a stroke) megnövekedett kockázatával. Ezen események abszolút kockázatnövekedése a meglévő adatok alapján valószínűleg nem haladja meg az 1% / évet (nem gyakori).

Érbetegségek és tünetek:

Gyakori: magas vérnyomás.

Nem gyakori: kipurulás, cerebrovascularis esemény[†], tranzienis ischaemiás roham.

Nagyon ritka: hipertóniás krízis.

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek:

Nem gyakori: köhögés, dyspnoea, orrvérzés.

Nagyon ritka: bronchospasmus.

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:

Gyakori: gasztrointesztinális zavarok (pl. hasi fájdalom, flatulencia, gyomorégés), hasmenés, dyspepsia, epigastriális diszkomfort, nausea.

Nem gyakori: hasi puffadás, gyomorsav-reflux, a székelési szokások változásai, székrekedés, szájszárazság, gastroduodenális fekély, irritábilis bél szindróma, oesophagitis, szájnyalkahártya-fekélyek, hányás, gastritis.

Nagyon ritka: pepikus fekélyek, köztük gasztrointesztinális perforáció és vérzés (többnyire az idősebb betegekben).

Máj- és epebetegségek illetve tünetek:

Nagyon ritka: hepatitis.

A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei:

Gyakori: ecchymosis.

Nem gyakori: facialis ödéma, pruritus, kiütések.

Nagyon ritka: urticaria, Stevens-Johnson szindróma, toxicus epidermalis necrolysis.

A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei:

Nem gyakori: izomgörcs/-spazmus, izomfájdalom/merevség.

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek:

Nem gyakori: proteinuria.

Nagyon ritka: veseműködési zavarok, beleértve a veseelégtelenséget, amely hatás a kezelés megszakítása esetén rendszerint reverzibilis (lásd 4.4 pont).

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:

Gyakori: asthenia/fáradtságérzés, influenzaszerű tünetek.

Nem gyakori: mellkasi fájdalom.

Laboratóriumi vizsgálatok eredményei:

Gyakori: Emelkedett ALT, illetve AST értékek.

Nem gyakori: emelkedett vér karbamid-nitrogén szint, emelkedett kreatin-kináz szint, csökkent haematokrit-érték, csökkent haemoglobinszint, hyperkalaemia, csökkent leukocytaszám, csökkent thrombocytaszám, emelkedett szérum kreatinin szint, emelkedett húgysav szint.

Ritka: emelkedett vér nátrium szint.

Az NSAID csoportba tartozó gyógyszerek használata kapcsán a következő súlyos mellékhatásokról számoltak be, amelyek nem zárhatók ki etorikoxib használata esetén sem: vesetoxicitás, beleértve az interstitialis nephritist, a nephrosis szindrómát és a veselégtelenséget; májtoxicitás, beleértve a májelégtelenséget, sárgaságot és a pancreatitist.

4.9 Túlادagolás

Az elvégzett klinikai vizsgálatokban nem alakult ki szignifikáns toxicitás egyszeri, maximum 500 mg, és 21 napon át tartó, ismételt dózisos, maximum 150 mg/nap etorikoxib bevitele esetén. Érkeztek jelentések az etorikoxib akut túlادagolásáról, de mellékhatásokat az esetek többségében nem

jelentettek. A leggyakrabban megfigyelt mellékhatások illeszkedtek az etorikoxib biztonságossági profiljához (pl.: gasztrointesztinális események, cardio-renalis események).

Túladagolás esetén célszerű a szokásos tüneti kezelés, azaz a fel nem szívódott szer eltávolítása a gasztrointesztinális traktusból, a klinikai megfigyelés és szükség esetén egyéb tüneti terápia.

Az etorikoxib hemodialízissel nem dializálható, és nem ismert, hogy peritonealis dialízissel eltávolítható-e.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás jellemzők

Farmakoterápiás csoport: Nem szteroid gyulladáscsökkentő és reumaellenes szerek, koxibok, ATC kód: M01 AH05

Hatásmechanizmus

Az etorikoxib egy orális, a klinikai dózistartományban szelektív ciklooxygenáz-2 (COX-2) gátló.

Valamennyi klinikai farmakológiai vizsgálatban az <ARCOXIA> COX-2 enzim gátlása dózisfüggőnek bizonyult. 150 mg-os napi dóziséig anélkül gátolta a COX-2-t, hogy befolyásolta volna a COX-1 enzimet. Az etorikoxib nem gátolta a gyomorban zajló prosztaglandin-szintézist és nem befolyásolta a thrombocyta funkciót.

A ciklooxygenáz felelős a prosztaglandinok termeléséért. Két izoenzimét, a COX-1-et és a COX-2-t, azonosították. A COX-2 az enzim azon izoformja, melyet gyulladáskeltő stimulusok indukálnak. Feltételezik, hogy a COX-2 felelős elsősorban a fájdalom, a gyulladás és a láz prosztanoid mediátorainak termeléséért. A COX-2 ezenfelül szerepet játszik az ovulációban, az implantációban, a ductus arteriosus záródásában, a vesefunkciók szabályozásában, valamint központi idegrendszeri funkciókban (láz kiváltása, fájdalomérzékelés, kognitív funkció). A fekélygyógyulásban is szerepet játszhat. A COX-2-t azonosították a gyomorfekélyek körüli szövetben az emberben, de a fekélygyógyulással való összefüggését még nem igazolták.

Hatásosság

Osteoarthritisben szenvedő betegeknél a napi egyszer alkalmazott 60 mg etorikoxib hatására szignifikáns mértékben enyhültek a betegek fájdalmai, és a betegség aktuális állapota is szignifikáns javulást mutatott. Ezeket a kedvező hatásokat már a kezelés második napján észlelték, és a hatás tartóssága elérte az 52 hetes időtartamot. A napi egyszer alkalmazott 30 mg etorikoxib, 12 hetet meghaladó kezelési időszak után (melynek során a fenti vizsgálatokhoz hasonló értékelési módszert használtak), bizonyítottan hatékonyabb volt a placebónál. Egy különböző dózisokat alkalmazó vizsgálatban, a 6 hetet meghaladó kezelés során a 60 mg etorikoxib mindhárom elsődleges végpont esetében szignifikánsan nagyobb javulást idézett elő a 30 mg etorikoxibnál. A kéz osteoarthritisében nem vizsgálták a 30 mg etorikoxib dózist.

Rheumatoid arthritisben szenvedő betegeknél a napi egyszer alkalmazott 90 mg etorikoxib hatására szignifikáns mértékben enyhült a fájdalom, a gyulladás és javult a mobilitás. Ezek a kedvező hatások a 12 hetes kezelés teljes ideje alatt megmaradtak.

Akut köszvényes roham esetén a 8 napon át szedett, napi egyszeri 120 mg etorikoxib hasonló mértékben enyhítette a közepes, illetve súlyos ízületi fájdalmakat és gyulladást, mint a napi három alkalommal szedett, 50 mg indometacin. A fájdalom enyhülése már a kezelés megkezdése után négy órával megfigyelhető volt.

Spondylitis ankylopoeticában szenvedő betegeknél a naponta egyszer adott 90 mg etorikoxib jelentős javulást eredményezett a gerincfájdalom, -gyulladás, -merevség és -funkció terén. Az etorikoxib klinikai előnye a kezelés megkezdését követően már a terápia második napján észlelhető volt és az 52-hetes kezelési periódus során mindvégig megmaradt.

Olyan klinikai vizsgálatokban, melyeket speciálisan az etorikoxib hatáskezdetének mérésére terveztek, a hatás fellépését már a beadást követő 24 perc múlva észlelték.

Biztonságosság

Multinacionális etorikoxib és diklofenák arthritis hosszútávú (MEDAL) vizsgálati program

A MEDAL program egy prospektív felépítésű, a kardiovaszkuláris (CV) biztonságossági végkimenetelt vizsgáló program, mely három randomizált, kettős-vak, aktív kontrollos vizsgálatból (MEDAL vizsgálat, EDGE II és EDGE) állt.

A MEDAL végpontvezérelt, a CV kimenetelt értékelő vizsgálat volt, melyben 17 804 osteoarthritisben (OA) és 5700 rheumatoid arthritisben (RA) szenvedő beteget kezeltek 60 mg (OA) illetve 90 mg (OA és RA) etorikoxibbal vagy 150 mg diklofenákkal naponta, átlagosan 20,3 hónapon (maximum 42,3 hónap, medián 21,3 hónap) keresztül. Ebben a vizsgálatban csak a súlyos mellékhatásokat és azokat a mellékhatásokat dokumentálták, melyek a kezelés abbahagyásához vezettek.

Az EDGE és EDGE II vizsgálatok az etorikoxib és a diklofenák gasztrointesztinális tolerálhatóságát hasonlították össze. Az EDGE vizsgálatban 7111 osteoarthritisben szenvedő beteget kezeltek napi egy adag 90 mg-os etorikoxibbal (az osteoarthritis kezelésére javasolt adag 1,5-szerese) vagy napi 150 mg diklofenákkal átlagosan 9,1 hónapon (maximum 16,6 hónap, medián 11,4 hónap) keresztül. Az EDGE II vizsgálatban 4086 rheumatoid arthritisben szenvedő beteget kezeltek napi 90 mg etorikoxibbal vagy 150 mg diklofenákkal átlagosan 19,2 hónapig (maximum 33,1 hónap, medián 24 hónap).

Az összetett MEDAL programban 34 701 osteoarthritisben vagy rheumatoid arthritisben szenvedő beteget kezeltek átlagosan 17,9 hónapig (maximum 42,3 hónap, medián 16,3 hónap). Hozzávetőleg 12 800 beteg kapott kezelést több mint 24 hónapon keresztül. A programba bevont betegek a vizsgálat kezdetekor sokféle kardiovaszkuláris és gasztrointesztinális rizikófaktorral rendelkeztek. A közelmúltban miokardiális infarktuson, illetve a vizsgálati részvételt megelőző 6 hónapon belül coronaria artéria bypass graft beavatkozáson vagy percutan coronaria intervención átesett betegeket kizárták a vizsgálatból. A vizsgálatban a gastroprotektív ágensek és az alacsony dóziszú aspirin használata engedélyezett volt.

Általános biztonságosság:

Nem volt szignifikáns különbség az etorikoxib és a diklofenák között a kardiovaszkuláris trombotikus események tekintetében. Kardiorenális nemkívánatos eseményeket gyakrabban figyeltek meg etorikoxib esetében, mint a diklofenáknál és ez a hatás dóziszfüggő volt (a specifikus eredményeket lásd lent). Gasztrointesztinális és hepatikus nemkívánatos eseményeket gyakrabban figyeltek meg a diklofenák mint az etorikoxib esetén. A nemkívánatos események incidenciája az EDGE és EDGE II vizsgálat során, valamint a súlyosnak ítélt nemkívánatos események vagy a vizsgálat megszakításához vezető nemkívánatos események incidenciája a MEDAL vizsgálat során etorikoxib esetén nagyobb volt mint diklofenák esetén.

Kardiovaszkuláris biztonságossági adatok:

A bizonyított trombotikus kardiovaszkuláris súlyos nemkívánatos események (beleértve a cardialis, cerebrovaszkuláris és perifériás vaszkuláris eseményeket) aránya az etorikoxib és a diklofenák esetében hasonló volt (lásd az 1. táblázatban). A trombotikus események arányát tekintve az etorikoxib és a diklofenák között nem volt kimutatható különbség az elemzett alcsoportokban, melyekben a vizsgálatba történő belépéskor változatos kardiovaszkuláris kockázati tényezőkkel rendelkező betegek szerepeltek. Külön értékelve a bizonyított trombotikus kardiovaszkuláris súlyos nemkívánatos események relatív kockázatát a 60 mg vagy 90 mg etorikoxib esetén összehasonlítva a 150 mg etorikoxibbal, az eredmények hasonlóak voltak.

1. táblázat: A bizonyítottan trombotikus CV események aránya (a MEDAL program összegzése)			
	Etorikoxib (N=16 819) 25 836 betegév	Diklofenák (N=16 483) 24 766 betegév	Kezelés közti összehasonlítás
	Arány[†] (95% CI)	Arány[†] (95% CI)	Relatív kockázat (95% CI)
Bizonyított trombotikus kardiovaszkuláris súlyos mellékhatások			
Protokoll szerint	1,24 (1,11; 1,38)	1,30 (1,17; 1,45)	0,95 (0,81; 1,11)
Eredeti besorolás szerint	1,25 (1,14; 1,36)	1,19 (1,08; 1,30)	1,05 (0,93; 1,19)
Bizonyított cardialis események			
Protokoll szerint	0,71 (0,61; 0,82)	0,78 (0,68; 0,90)	0,90 (0,74; 1,10)
Eredeti besorolás szerint	0,69 (0,61; 0,78)	0,70 (0,62; 0,79)	0,99 (0,84; 1,17)
Bizonyított cerebrovaszkuláris események			
Protokoll szerint	0,34 (0,28; 0,42)	0,32 (0,25; 0,40)	1,08 (0,80; 1,46)
Eredeti besorolás szerint	0,33 (0,28; 0,39)	0,29 (0,24; 0,35)	1,12 (0,87; 1,44)
Bizonyított perifériás vasculáris események			
Protokoll szerint	0,20 (0,15; 0,27)	0,22 (0,17; 0,29)	0,92 (0,63; 1,35)
Eredeti besorolás szerint	0,24 (0,20; 0,30)	0,23 (0,18; 0,28)	1,08 (0,81; 1,44)
[†] 100 betegévre jutó események száma. N=Összbeteg-szám; CI=konfidencia intervallum Protokoll szerint: minden esemény a vizsgálati terápia alatt vagy 14 napon belül a terápia abbahagyása után (kizárva: azon betegek, akik a vizsgálati gyógyszereik < 75%-át vették be vagy nem vizsgálati NSAID szereket szedtek az idő > 10%-ában) Eredeti besorolás szerint: minden bizonyított esemény a vizsgálat végéig (beleértve azon betegeket, akik esetleg a vizsgálaton kívüli beavatkozásoknak voltak kitéve a vizsgálati gyógyszer szedésének abbahagyása után). Randomizált betegek teljes száma, n=17 412 etorikoxibbal kezelt és 17 289 diklofenákkal kezelt.			

A CV mortalitás és az össz-mortalitás hasonló volt az etorikoxib és a diklofenák kezelési csoportokban.

Kardiorenális események:

A vizsgálat kezdetekor a bevont betegek mintegy 50%-ának anamnézisében szerepelt hypertonia. A hypertóniával összefüggő mellékhatások miatt a 60 mg és 90 mg etorikoxibot kapó betegek statisztikailag szignifikánsan nagyobb arányban hagyták abba a vizsgálatot a 150 mg diklofenákot kapó betegekhez képest. A congestív szívelégtelenséggel összefüggő mellékhatások incidenciája (kezelés abbahagyása és súlyos mellékhatások) és az ödémával összefüggő mellékhatások miatt abbahagyott kezelés incidenciája hasonló volt a 60 mg etorikoxib és 150 mg diklofenák esetében, ezen események incidenciája azonban magasabb volt a 90 mg etorikoxibnál, mint a 150 mg diklofenáknál.

(statisztikailag szignifikáns a 90 mg etorikoxib esetén a 150 mg etorikoxibhoz hasonlítva a MEDAL OA során). A congestív szívelégtelenséggel összefüggő mellékhatások incidenciája (azon események, amelyek súlyosak voltak és a beteg kórházba került vagy sürgősségi ellátást kért) nem szignifikánsan magasabb volt, mint a 150 mg diklofenák esetén és ez a hatás dóziszfüggő volt. A kezelés ödémaival összefüggő mellékhatások miatti abbahagyásának incidenciája magasabb volt az etorikoxib esetén, mint a 150 mg diklofenák esetén és ez a hatás dóziszfüggő volt (statisztikailag szignifikáns a 90 mg etorikoxib esetén, de a 60 mg etorikoxib esetén nem).

Az EDGE és az EDGE II kardiorenális eredményei egybeestek a MEDAL vizsgálat eredményeivel.

Az etorikoxibbal (60 mg és 90 mg) végzett egyedi MEDAL program vizsgálatokban a terápia abbahagyásának abszolút incidenciája bármely kezelt csoportban maximum 2,6% volt hipertenzió, maximum 1,9% volt ödéma és maximum 1,1% volt congestív szívelégtelenség miatt. A terápia abbahagyásának aránya magasabb volt 90 mg etorikoxib esetén, mint 60 mg etorikoxib esetén.

MEDAL program gasztrointesztinális tolerálhatósági eredményei:

Az etorikoxib a diklofenáknál jobbnak bizonyult GI tolerancia tekintetében a kezelés abbahagyásának jelentősen alacsonyabb aránya alapján a klinikai (pl.: dyspepsia, hasi fájdalom, fekély) mellékhatásokat tekintve a MEDAL program mindhárom részvizsgálatában. A kezelés abbahagyásának arányai GI klinikai mellékhatások miatt a vizsgálat egészére vetített száz betegévre vonatkoztatva a következők: 3,23 az etorikoxib és 4,96 a diklofenák esetén a MEDAL vizsgálatban; 9,12 az etorikoxib és 12,28 a diklofenák esetén az EDGE vizsgálatban; valamint 3,71 az etorikoxib és 4,81 a diklofenák esetén az EDGE II vizsgálatban.

MEDAL program gasztrointesztinális biztonságossági eredményei:

Összefoglalva a felső GI mellékhatások perforációk, fekélyek és vérzések voltak.

A felső GI események szövődményesnek minősített alcsoportjában perforációk, obstrukciók és szövődményes vérzés szerepeltek; míg a szövődménymentes felső GI események a szövődménymentes vérzések és szövődménymentes fekélyek. Szignifikánsan alacsonyabb volt a felső GI mellékhatások aránya az etorikoxib esetén, mint a diklofenák esetén. A szövődményes mellékhatások tekintetében nem volt szignifikáns különbség az az etorikoxibbal és a diklofenákkal kezelt esetekben. A felső GI vérzések alcsoportjában (szövődményes és szövődménymentes együttvéve) nem volt szignifikáns különbség az etorikoxib és a diklofenák között. Az etorikoxib felső GI előnye a diklofenákkal összehasonlítva nem volt statisztikailag szignifikáns azokban a betegekben, akik alacsony dózisú aspirint szedtek együtt a gyógyszerrel (hozzávetőleg a betegek 33%-a).

A bizonyított szövődményes és szövődménymentes felső GI klinikai mellékhatások (perforációk, fekélyek és vérzések (PFV-k)) aránya száz betegévre vonatkoztatva 0,67 volt (95% CI 0,57, 0,77) az etorikoxib esetén és 0,97 volt (95% CI 0,85, 1,10) a diklofenák esetén, 0,69 (95% CI 0,57, 0,83) kockázatot eredményezve.

Értékelésre került a bizonyított felső GI mellékhatások aránya az idős betegekben és a legnagyobb csökkenés a ≥ 75 éves betegekben volt megfigyelhető (1,35 [95% CI 0,94, 1,87] mellékhatás az etorikoxib esetén, szemben a 2,78 [95% CI 2,14, 3,56] mellékhatással diklofenák esetén száz betegévre vonatkoztatva).

A bizonyított alsó GI klinikai mellékhatások aránya (kicsi vagy nagy bélperforáció, obstrukció vagy vérzés (POB)) nem volt szignifikánsan eltérő az etorikoxib és a diklofenák esetén.

A MEDAL program hepatikus biztonságossági eredményei:

Az etorikoxibot szedők esetében statisztikailag szignifikánsan alacsonyabb volt azon betegek aránya, akik hepatikus mellékhatások miatt hagyták abba a kezelést, mint a diklofenákot szedők esetén. Az összetett MEDAL programban az etorikoxibot szedő betegek 0,3%-a és a diklofenákot szedő betegek 2,7%-a hagyta abba a gyógyszerek szedését májjal kapcsolatos mellékhatások miatt. Száz betegévre vonatkoztatva az arány 0,22 volt az etorikoxib, és 1,84 a diklofenák esetén (p-érték $<0,001$ volt az etorikoxib és diklofenák összehasonlítása esetén). A legtöbb májjal kapcsolatos mellékhatás a MEDAL programban nem volt súlyos.

További trombotikus kardiovaszkuláris biztonságossági adatok

A MEDAL programtól különböző klinikai vizsgálatok során 3100 beteget kezeltek naponta ≥ 60 mg etorikoxibbal 12 hétig, vagy ennél hosszabb ideig. Nem észleltek különbséget a bizonyítottan trombotikus kardiovaszkuláris súlyos nemkívánatos események előfordulási gyakoriságában a ≥ 60 mg dózisú etorikoxibbal, placebóval illetve a nem naproxen típusú NSAID szerrel kezelt betegek között. Az etorikoxibbal kezelt csoportban azonban ezen események gyakrabban fordultak elő, mint a napi kétszer 500 mg naproxent szedő betegeknél. Egyes COX-1 enzimet gátló NSAID-k és a COX-2-t szelektíven gátló szerek thrombocytaaggregáció-gátlásban mutatkozó különbségének klinikai jelentősége lehet thromboemboliás kockázatu betegeknél. A COX-2-gátlók csökkentik a szisztémás (és így valószínűleg az endotheliális) prosztaciklin képződését anélkül, hogy befolyásolnák a thromboxán képződést. Ezen megfigyelések klinikai vonatkozását még nem sikerült megállapítani.

További gasztrointesztinális biztonságossági adatok

Két, 12 hetes, kettős-vak, endoszkópos vizsgálatban a gastroduodenális ulceratio kumulatív incidenciája szignifikánsan alacsonyabb volt azoknál a betegeknél, akiket napi egyszer 120 mg etorikoxibbal kezeltek, mint azoknál, akik vagy napi kétszer 500 mg naproxen- vagy napi háromszor 800 mg ibuprofén-kezelést kaptak. A placebóhoz képest az etorikoxib hatására nőtt az ulceratio előfordulási gyakorisága.

Vesefunkciós vizsgálat időskorúakban

Egy randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos, párhuzamos csoportokon végzett vizsgálat az etorikoxibbal (90 mg), celekoxibbal (napi kétszer 200 mg), naproxennel (napi kétszer 500 mg) és placebóval végzett 15 napos kezelésnek a nátrium vizelettel történő kiválasztódására, a vérnyomásra és egyéb vesefunkciós paraméterekre kifejtett hatását értékelte olyan 60-85 éves betegeknél, akiket napi 200 mEq nátrium diétára állítottak. A kezelés kéthetes időtartama alatt az etorikoxibnak, celekoxibnak és a naproxennek hasonló hatása volt a nátrium vizelettel történő kiválasztódására. Az összes aktív komparátor a placebóhoz képest emelkedést mutatott a szisztolés vérnyomás tekintetében; bár az etorikoxib a 14. napon statisztikailag jelentős emelkedést okozott a celekoxibhoz és a naproxenhez képest (a szisztolés vérnyomás átlagos emelkedése a kiindulási értékhez képest: etorikoxib 7,7 mmHg, celekoxib 2,4 mmHg, naproxen 3,6 mmHg).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A szájon át adagolt etorikoxib jól felszívódik. Az abszolút biohasznosíthatósága körülbelül 100%. Napi egyszeri 120 mg-os adagolással elért egyensúlyi állapotban a plazma csúskoncentráció (mértani közép $C_{\max} = 3,6$ mikrogramm/ml) felnőttekben, éhgyomorra történő adagolást követően kb. 1 óra után alakul ki ($T_{\max}$). A görbe alatti terület (AUC_{0-24h}) mértani átlaga 37,8 mikrogramm•h/ml volt. Az etorikoxib az egész klinikai dózistartományban lineáris farmakokinetikát mutat.

A táplálék jelenléte, beleértve a magas zsírtartalmú ételeket is, nem befolyásolta a 120 mg dózisú etorikoxib felszívódásának mértékét. A felszívódás sebességét viszont befolyásolta, aminek eredményeként a $C_{\max}$ 36%-kal csökkent és a $T_{\max}$ 2 órával emelkedett. Ezek az adatok klinikailag nem szignifikánsak. Klinikai vizsgálatokban az etorikoxibot étkezésektől függetlenül adagolták.

Megoszlás

Az etorikoxib 0,05-5 mikrogramm/ml koncentráció tartományban kb. 92%-ban kötődik a humán plazmafehérjékhez. Egyensúlyi („steady-state”) állapotban mért megoszlási térfogata (V_{dss}) emberben kb. 120 liter.

Az etorikoxib patkányban és nyúlban átjut a placentán, illetve patkányban a vér-agy gáton is.

Metabolizmus

Az etorikoxib nagymértékben metabolizálódik, így a vizeletben az eredeti molekula kevesebb, mint 1%-a található csak meg. A metabolizmus fő útja a 6'-hidroximetil származék képződése, amit a CYP enzimek katalizálnak. A CYP3A4 hozzájárul az etorikoxib *in vivo* metabolizmusához. *In vitro*

vizsgálatok kimutatták, hogy a CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 és CYP2C19 enzimek szintén katalizálhatják a fő metabolikus utat, de a mennyiségi szerepüket *in vivo* nem vizsgálták.

Az emberi szervezetben öt bomlásterméket azonosítottak. A fő metabolit az etorikoxib 6'-karboxilsav származéka, amely a 6'-hidroximetil származék további oxidációja révén keletkezik. Ezeknek a fő anyagcseretermékeknek vagy nincs mérhető hatásuk, vagy mint COX-2 gátlók csak kis mértékben hatásosak. Az említett anyagcseretermékek egyike sem gátolja a COX-1-et.

Elimináció

Radioaktívan jelzett, egyszeri, 25 mg-os dózisú etorikoxib egészséges személyeknek történő intravénás beadását követően a radioaktivitás 70%-a a vizeletben, 20%-a pedig a székletben jelent meg, főleg anyagcseretermékek formájában. A beadott dózis kevesebb, mint 2%-a volt visszanyerhető változatlan formában.

Az etorikoxib kiválasztása szinte teljes egészében a metabolizmust követően a vesén keresztül valósul meg. Napi egyszeri 120 mg-os adag mellett az egyensúlyi koncentráció hét napon belül kialakul, kb. 2-es akkumulációs ráta mellett, amely kb. 22 órás akkumulációs felezési időnek felel meg. Egy 25 mg-os adag intravénás beadása után a becsült plazma-clearance kb. 50 ml/perc.

Jellemzők a betegekben

Idős betegek: Az etorikoxib farmakokinetikája idős (65 éves, vagy annál idősebb) személyekben hasonló, mint fiatalokban.

Nemi eltérések: Az etorikoxib férfiakban és nőkben hasonló farmakokinetikát mutat.

Májelégtelenség: Enyhe májelégtelenségben (Child-Pugh pontszám: 5–6) szenvedő betegeknél, akiket napi egyszeri 60 mg etorikoxibbal kezeltek, az átlagos AUC (görbe alatti terület) kb. 16%-kal nagyobb volt, mint az azonos dózissal kezelt egészséges személyeknél. Középsúlyos májelégtelenségben (Child-Pugh pontszám: 7–9) szenvedő betegeknél, akiket ***minden második nap*** 60 mg etorikoxibbal kezeltek, az átlagos AUC hasonló volt, mint a napi egyszeri 60 mg etorikoxibot kapott egészséges egyéneknek; a napi egyszer 30 mg etorikoxibot ebben a populációban még nem vizsgálták. Súlyos májelégtelenségben (Child-Pugh pontszám: ≥ 10) szenvedő betegek vonatkozásán nem állnak rendelkezésre klinikai vagy farmakokinetikai adatok (lásd 4.2 és 4.3 pont).

Veseelégtelenség: Középsúlyos, illetve súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegeknél és terminális stádiumú, hemodializált vesebetegekben az egyszeri dózisban adott 120 mg etorikoxib farmakokinetikája nem tért el jelentősen az egészséges egyéneknek megfigyelt értékektől. A hemodialízis csak elhanyagolható mértékben járult hozzá az eliminációhoz (a dialízis-clearance kb. 50 ml/perc volt) (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Gyermekek: Az etorikoxib farmakokinetikáját gyermekeken (< 12 éves) nem tanulmányozták.

Egy serdülők (12–17 évesek) bevonásával végzett farmakokinetikai vizsgálatban (n = 16) a napi egyszeri 60 mg etorikoxibbal kezelt 40–60 kg testsúlyú, és a napi egyszeri 90 mg etorikoxibbal kezelt 60 kg-nál nagyobb testsúlyú serdülőkben az etorikoxib farmakokinetikája hasonló volt, mint a napi egyszeri 90 mg etorikoxibbal kezelt felnőttekben. Az etorikoxib biztonságosságát és hatékonyságát gyermekekben nem állapították meg (lásd 4.2 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Preklinikai vizsgálatokban kimutatták, hogy az etorikoxib nem genotoxikus. Az etorikoxib egerekben nem volt karcinogén. A szisztémás expozíció szerinti napi humán dózis [90 mg] több mint kétszeresével, kb. két éven át naponta kezelt patkányok májsejtjeiben és a pajzsmirigy follicularis sejtjeiben adenomák alakultak ki. A patkányok májsejtjeiben és a pajzsmirigy follicularis sejtjeiben megfigyelt adenomák a CYP májenzimek indukciójának fajspecifikus következményei. Az emberi vizsgálatokban nem észlelték a máj CYP3A enzimeinek indukcióját etorikoxib hatására.

Patkányokban az etorikoxib gasztrointesztinális toxicitása a dózis és az expozíciós idő növelésével fokozódott. Egy 14 hetes toxicitási vizsgálatban a humán terápiás dózisonál nagyobb dózisokban alkalmazott etorikoxib gasztrointesztinális fekélyeket okozott. Egy 53, illetve 106 hetes toxicitási vizsgálatban, a humán terápiás adagokhoz hasonló expozíció során is megfigyeltek gasztrointesztinális fekélyeket. Magas expozíció esetén kutyában vese- és gasztrointesztinális rendellenességek mutatkoztak.

A patkányokon végzett reprodukciós toxicitási vizsgálatok során az etorikoxib 15 mg/ttkg/nap dózisban alkalmazva nem volt teratogén hatású (ez az adag mintegy 1,5-szerese a napi humán dózisnak [90 mg], szisztémás expozíció alapján). Nyulaknál a kardiovaszkuláris elváltozások számának kezeléssel összefüggő emelkedése volt megfigyelhető a napi emberi klinikai dózis expozíció [90 mg] alatti expozícióknál. Mindazonáltal nem figyeltek meg a kezeléssel összefüggő külső vagy a vázrendszerben jelentkező magzati malformációkat. Patkányoknál és nyulaknál megfigyelhető volt a posztimplantációs veszteség dóziszfüggő növekedése az emberi expozíció 1,5-szeresét elérő, illetve azt meghaladó expozíciók esetén (lásd 4.3 és 4.6 pont).

Laktáló patkányok tejébe a plazmakoncentráció kb. kétszeresének megfelelő mennyiségű etorikoxib választódik ki. A laktáció alatt etorikoxibbal kezelt patkányok kölykeinek testtömege csökkent.

6. GYÓGYSZERÉSZETI ADATOK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Mag:

Vízmentes kalcium-hidrogén-foszfát

Kroszkarmellóz-nátrium

Magnézium-sztearát

Mikrokristályos cellulóz.

Tabletta bevonata:

Karnaubaviasz

Laktóz-monohidrát

Hipromellóz

Titán-dioxid (E171)

Glicerín-triacetát

Ezenfelül a 30 mg-os, 60 mg-os és a 120 mg-os tabletták tartalmaznak még indigókármint (E132) és sárga vas-oxidot (E172).

6.2 Inkompatibilitások

Nem ismeretesek.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Palack: A gyógyszer tartálya jól lezárva, nedvességtől védve tárolandó.

Buborékfólia: Az eredeti csomagolásban, nedvességtől védve tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

30 mg

Alumínium/alumínium buborécsomagolásban 7 és 28 tablettát tartalmazó dobozban.

60, 90 és 120 mg

Alumínium/ alumínium buborécsomagolásban 2, 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 98 vagy 100 tablettát tartalmazó dobozban.

Adagonként perforált alumínium/ alumínium buborécsomagolásban 50 vagy 100 tablettá.

30 tablettát és két 1 grammos nedvességmegkötő tasakot vagy 90 tablettát és egy 1 grammos nedvességmegkötő tasakot tartalmazó fehér, polipropilén zárókupakkal ellátott, kerek HDPE tartály.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

[Lásd I. Melléklet - *A tagállam tölti ki.*]

{Név és cím}

{tel}

{fax}

{e-mail}

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

[*A tagállam tölti ki.*]

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

[*A tagállam tölti ki.*]

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA:

[*A tagállam tölti ki.*]

CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

<ARCOXIA (lásd I. Melléklet)> 30 mg filmtabletta
<ARCOXIA (lásd I. Melléklet)> 60 mg filmtabletta
<ARCOXIA (lásd I. Melléklet)> 90 mg filmtabletta
<ARCOXIA (lásd I. Melléklet)> 120 mg filmtabletta
[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

Etorikoxib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

30 mg etorikoxib filmtablettánként.
60 mg etorikoxib filmtablettánként.
90 mg etorikoxib filmtablettánként.
120 mg etorikoxib filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz (további információért olvassa el a betegtájékoztatót).

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 mg

7 filmtabletta
28 filmtabletta

60 mg – 90 mg – 120 mg

2 filmtabletta
5 filmtabletta
7 filmtabletta
10 filmtabletta
14 filmtabletta
20 filmtabletta
28 filmtabletta
30 filmtabletta
50 filmtabletta
84 filmtabletta
98 filmtabletta
100 filmtabletta
50 filmtabletta (adagonként perforált buborékfólia)
100 filmtabletta (adagonként perforált buborékfólia)
30 filmtabletta (HDPE tartály)
90 filmtabletta (HDPE tartály)

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazás.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Tartály

A gyógyszer tartályát jól lezárva, nedvességtől védve kell tartani.

Buborékfólia

A gyógyszert az eredeti csomagolásban, nedvességtől védve kell tartani.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

{Név és cím}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

[A tagállam tölti ki]

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

[A tagállam tölti ki]

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

[A tagállam tölti ki]

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

[A tagállam tölti ki]

A BUBORÉKFÓLIÁN VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKFÓLIA

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

<ARCOXIA (lásd I. Melléklet)> 30 mg filmdoboz
<ARCOXIA (lásd I. Melléklet)> 60 mg filmdoboz
<ARCOXIA (lásd I. Melléklet)> 90 mg filmdoboz
<ARCOXIA (lásd I. Melléklet)> 120 mg filmdoboz
[Lásd I. Melléklet – A táblázat tölti ki]

Etorikoxib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

[Lásd I. Melléklet – A táblázat tölti ki]

MSD

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

HDPE TARTÁLY

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

<ARCOXIA (lásd I. Melléklet)> 60 mg filmtabletta
<ARCOXIA (lásd I. Melléklet)> 90 mg filmtabletta
<ARCOXIA (lásd I. Melléklet)> 120 mg filmtabletta
[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

Etorikoxib

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Szájon át történő alkalmazás.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

30 filmtabletta (HDPE tartály)
90 filmtabletta (HDPE tartály)

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

BETEGTÁJÉKOZTATÓ

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

<ARCOXIA (lásd I. Melléklet)> 30 mg filmtabletta
<ARCOXIA (lásd I. Melléklet)> 60 mg filmtabletta
<ARCOXIA (lásd I. Melléklet)> 90 mg filmtabletta
<ARCOXIA (lásd I. Melléklet)> 120 mg filmtabletta

[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

Etorikoxib

Mielőtt elkezdené szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az <ARCOXIA> és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az <ARCOXIA> szedése előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az <ARCOXIA-t>?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az <ARCOXIA-t> tárolni?
6. További információk

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER AZ <ARCOXIA> ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

- Az <ARCOXIA> a nem szteroid gyulladáscsökkentő (NSAID) gyógyszerek családjába tartozó, ún. szelektív ciklooxygenáz-2 (COX-2)-gátló.
- Az <ARCOXIA> enyhíti az oszteoartrózis (idült ízületi gyulladás tüneteivel, fájdalommal járó csontbetegség), a reumatoid artritisz (reumaszerű ízületi gyulladás), Bechterew-kór vagy a köszvény tüneteit.

Mi az oszteoartrózis?

Az oszteoartrózis egy ízületi betegség, mely a csontok végeit beborító porcok fokozatos elkopása következtében jelentkezik. Ez gyulladást, fájdalmat, érzékenységet, merevséget és mozgáskorlátozottságot okoz.

Mi a reumatoid artritisz?

A reumatoid artritisz egy idült gyulladásos ízületi betegség, amely fájdalommal, merevséggel, duzzanattal és növekvő mozgáskorlátozottsággal, valamint egyéb szervekben fellépő gyulladásokkal járó idült betegség.

Mi a köszvény?

A köszvény hirtelen rohamokban jelentkező, igen fájdalmas ízületi gyulladás és kivörösödés. A betegséget ásványianyag-kristályok ízületekben történő lerakódása okozza.

Mi a Bechterew-kór?

A Bechterew-kór a gerinc és a nagyobb ízületek gyulladásos megbetegedése.

2. TUDNIVALÓK AZ <ARCOXIA> SZEDÉSE ELŐTT

Ne szedje az <ARCOXIÁ-t>:

- ha allergiás (túlérzékeny) az etorikoxibra vagy az <ARCOXIA> összetevőinek bármelyikére (lásd 6 pont További információk)
- ha allergiás a nem szteroid gyulladáscsökkentő (NSAID) gyógyszerekre, beleértve az aszpirint és a COX-2 gátlókat (lásd 4 pont Lehetséges mellékhatások)
- ha jelenleg is fennálló gyomorfekélye, illetve gyomor- vagy bélvérzése van
- ha súlyos májbetegségben szenved
- ha súlyos vesebetegségben szenved
- ha terhes, vagy fennáll a terhesség gyanúja, vagy szoptat (lásd „Terhesség és szoptatás”)
- ha 16 évesnél fiatalabb
- ha gyulladásos bélbetegségben szenved, mint a Crohn-betegség, colitis ulcerosa vagy colitis
- ha kezelőorvosa szívproblémát állapított meg Önnél, beleértve a szívelégtelenséget (az enyhe vagy súlyos formáját), anginát (mellkasi fájdalom), vagy ha szívrohama, bypass (szív koszorúér) műtété, perifériás verőérbetegsége (gyenge vérkeringés a lábokban vagy lábfejekben a beszűkült vagy elzáródott verőerek miatt) volt vagy a sztrók (szélütés) bármelyik fajtája (beleértve a mini sztrók-ot, átmeneti agyi vérrellátási zavarral járó rohamot) fordult elő Önnél. Az etorikoxib enyhén megnövelheti a szívroham és a szélütés kockázatát, ezért nem alkalmazható olyan betegek esetében, akiknek korábban már volt szívproblémájuk vagy szélütésük.
- ha magas vérnyomása van, amit nem tud kezeléssel egyensúlyban tartani (ha nem tudja biztosan, hogy a magas vérnyomása megfelelően egyensúlyban van-e tartva, ellenőrizze orvosával vagy ápolójával).

Amennyiben úgy érzi, hogy a fentiek bármelyike vonatkozik Önre, ne vegye be a gyógyszert, amíg azt orvosával meg nem beszélte.

Az <ARCOXIA> fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

Előfordulhat, hogy az <ARCOXIA> nem felel meg Önnél, vagy a gyógyszer szedése során rendszeres ellenőrzésre van szüksége, ha az alábbiak bármelyike igaz Önre:

- Korábbi betegségei között szerepel gyomorvérzés vagy fekély.
- Folyadékvesztése van, pl. hosszan tartó hányás vagy hasmenés következtében.
- Folyadék-visszatartás következtében ödéma áll fenn Önnél.
- Korábbi betegségei között szerepel szívelégtelenség, szívroham vagy bármilyen szívbetegség.
- Korábbi betegségei között szerepel stroke vagy mini stroke.
- Korábbi betegségei között szerepel magas vérnyomás. Az <ARCOXIA> növelheti a vérnyomást, különösen magas dózisban szedve, így a kezelőorvosa időről időre meg fogja mérni az Ön vérnyomását.
- Korábbi betegségei között szerepel máj-, illetve vesebetegség.
- Önt valamilyen fertőzés miatt kezelik. Az <ARCOXIA> elfedheti a lázat, ami a fertőzés egyik jele.
- Teherbe kíván esni a közeljövőben.
- Idősebb korú (azaz 65 év feletti).
- Cukorbeteg, magas a koleszterinszintje vagy dohányzik. Ezek a tényezők növelhetik a szívbetegségek kockázatát.

Ha nem biztos abban, hogy a fentiek közül bármelyik feltétel vonatkozik-e Önre, **beszéljen kezelőorvosával mielőtt elkezdi szedi az <ARCOXIÁ-t>**, hogy megállapítsák, a gyógyszer alkalmas-e Önnek.

Az <ARCOXIA> idősebb és fiatalabb betegeknél egyformán hatásos. Ha Ön idősebb korú (azaz 65 év feletti), a kezelőorvosa rendszeresen meg fogja vizsgálni. Dózismódosítás nem szükséges az idősebb betegeknél.

A kezelés ideje alatt alkalmazott egyéb gyógyszerek

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

Különösen az alábbi gyógyszerek bármelyikének szedése esetén orvosa rendszeres ellenőrzést tarthat szükségesnek annak megállapítására, hogy az <ARCOXIA> szedése alatt az egyéb gyógyszerei megfelelően hatnak-e:

- véralvadásgátlók (antikoaguláns gyógyszerek), pl. warfarin
- rifampicin (antibiotikum)
- metotrexát (az immunrendszer működését gyengítő, reumatoid artritiszben gyakran használt gyógyszer)
- ACE-gátlók és angiotenzin-receptor blokkolók (magas vérnyomás, illetve szívelégtelenség kezelésére használt gyógyszerek), pl.: enalapril, ramipril, lozartán és valzartán
- lítium (a depresszió egyes formáinak kezelésére használt gyógyszer)
- diuretikumok (vízhajtók)
- ciklosporin vagy takrolimus (az immunrendszer működését gátló szerek)
- digoxin (szívelégtelenség és szívritmuszavar kezelésére használt gyógyszer)
- minoxidil (magas vérnyomás kezelésére használt gyógyszer)
- szalbutamol tablettá vagy szájon át bevehető oldat (asztma elleni készítmény)
- fogamzásgátlók
- hormonpótló készítmények
- aszpirin, mivel a gyomorfekély kockázata nagyobb, ha az <ARCOXIA-t> aszpirinnel szedi
 - Az <ARCOXIA-t> szedheti alacsony dózisú aszpirinnel. Ha jelenleg alacsony dózisú aszpirint szed szívroham, illetve szélütés (stroke) megelőzésére, ezt ne hagyja abba, amíg nem beszél orvosával.
 - Ne szedjen magas dózisú aszpirint vagy egyéb gyulladáscsökkentőt, amíg az <ARCOXIA-t> szedi.

Terhesség és szoptatás

Terhesség alatt tilos az <ARCOXIA> tablettát szedni. Amennyiben Ön terhes, vagy fennáll Önnél a terhesség gyanúja, illetve ha teherbe kíván esni, ne szedje a gyógyszert. Ha teherbe esik, hagyja abba a tablettá szedését, és forduljon kezelőorvosához. Akkor is forduljon kezelőorvosához, ha bizonytalan a fentiekkel illetően, vagy ha további információra van szüksége.

Nem ismeretes, hogy az <ARCOXIA> a kiválasztódik-e az emberi anyatejbe. Amennyiben szoptat, vagy szoptatni szándékozik, az <ARCOXIA> szedése előtt kérje orvosa tanácsát. Ha <ARCOXIA-t> szed, tilos szoptatnia.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Néhány esetben szédülésről és álmosságról számoltak be <ARCOXIA> szedése esetén.

Ne vezessen gépjárművet, amennyiben szédülést vagy álmosságot tapasztal.

Ne kezeljen munkagépeket, amennyiben szédülést vagy álmosságot tapasztal.

Fontos információk az <ARCOXIA> egyes összetevőiről

Az <ARCOXIA> laktózt tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

3. HOGYAN KELL ALKALMAZNI AZ <ARCOXIÁ-t>?

Az <ARCOXIÁ-t> mindig az orvos által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

Az <ARCOXIA> tablettát nem szedhetik gyermekek vagy 16 évnél fiatalabb serdülők.

Az <ARCOXIA> tablettát naponta egyszer, szájon át kell bevenni. Az <ARCOXIA> bevehető étkezés idején vagy attól függetlenül is.

Ne lépje túl az állapotának megfelelően javasolt adagot. A kezelőorvosa időről időre meg fogja beszélni Önnel a kezelését. Fontos, hogy a legalacsonyabb dózist szedje, ami csillapítja a fájdalmát, és ne szedje az <ARCOXIÁ-t> hosszabb ideig, mint szükséges. Ez azért fontos, mert a megnövekedett időtartamú kezelés emelheti a szívroham és szélütés (sztrók) kockázatát, különösen magas dózisok esetén.

Osteoartrózis:

A javasolt adag napi egyszer 30 mg, maximálisan 60 mg-ra emelve, ha szükséges.

Reumatoid artrózis:

A javasolt adag napi egyszer 90 mg.

Köszvény:

A javasolt adag napi egyszer 120 mg, amely csak a heveny fájdalom fennállásának időszakában, maximálisan 8 napig alkalmazandó.

Bechterew-kór

A javasolt adag naponta egyszer 90 mg.

Májbetegségben szenvedők

- Ha Ön enyhe májbetegségben szenved, ne szedjen a gyógyszerből naponta 60 mg-nál többet.
- Ha **középsúlyos** májbetegségben szenved, a maximálisan szedhető adag 60 mg **minden második nap** vagy 30 mg naponta.

Ha az előírtnál több <ARCOXIÁ-t> vett be

Soha ne vegyen be több tablettát annál, amennyit az orvos javasolt. Ha mégis túl sok <ARCOXIA> tablettát vett be, azonnal kérjen orvosi segítséget.

Ha elfelejtette bevenni az <ARCOXIÁ-t>

Fontos, hogy tartsa be az orvos adagolásra vonatkozó utasításait. Amennyiben elfelejtett bevenni egy adagot, a következő naptól folytassa a megszokott adagolást. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha további kérdései vannak a gyógyszer használatával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, így az <ARCOXIA> is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Ha az alábbi tünetek bármelyikét észleli, azonnal hagyja abba az <ARCOXIA> szedését és forduljon kezelőorvosához:

- légszomj, mellkasi fájdalom vagy boka-duzzanat jelentkezik, vagy rosszabbodik
- a szem vagy a bőr sárgulása (sárgaság) – ezek májbetegség jelei
- súlyos vagy folyamatos hasi fájdalom vagy fekete széklet
- allergiás reakciók, melyek jelenthetnek bőrproblémákat, mint fekélyek vagy hólyagok, vagy az arc, ajkak, nyelv vagy torok duzzanata, mely légzési nehézségeket okozhat

Az <ARCOXIA> alkalmazása során az alábbi mellékhatások fordulhatnak elő:

Gyakori (100 kezelt betegből legalább 1-nél, de 10-ből kevesebb, mint 1-nél fordul elő)

Gyengeség és fáradékonyság; szédülés; fejfájás; influenzaszerű tünetek; hasmenés; szelek; hányinger; emésztési zavarok (diszpepszia); gyomor-fájdalom vagy gyomorpanaszok; gyomorfekély; a májjal kapcsolatos vérvizsgálatok eredményeinek megváltozása; a lábszárak és/vagy a lábfejek duzzanata (ödéma) folyadék-visszatartás miatt; vérnyomás-emelkedés, szívdobogás-érzés, véraláfutások.

Nem gyakori (1000 kezelt betegből legalább 1-nél, de 100-ból kevesebb, mint 1-nél fordul elő)

Hasi puffadás; mellkasi fájdalom; szívégtelenség; szívroham, sztrók (szélütés); mini sztrók (tranzienst ischaemiás roham); kóros szívritmus (pitvarfibrilláció); felső légúti fertőzés; magas káliumszint a vérben; a vesével kapcsolatos vér- és vizeletvizsgálatok eredményeinek megváltozása; a székelési szokások megváltozása, beleértve a székrekedést; szájszárazság; szájnyálkahártya fekélyek; az ízérzékelés megváltozása; gyomor- és bélgyulladás; gyomorgyulladás; gyomorfekély; hányás; irritábilis bélszindróma; nyelőcsőgyulladás; homályos látás; szemirritáció és -vörösség; orrvérzés; fülcsengés; szédülés; megváltozott étvágy; súlygyarapodás; izomgörcsök/-merevség; izomfájdalom/-feszülés; álmatlanság; álmoság; zsibbadás vagy bizsergés; szorongás; lehangoltság; a szellemi képességek csökkenése; légszomj; köhögés; arcduzzanat; kipirulás; bőrkírtás vagy viszketés; húgyúti fertőzés.

Ritka (10 000 kezelt betegből legalább 1-nél, de 1000-ból kevesebb, mint 1-nél fordul elő)

Alacsony nátriumszint a vérben.

Nagyon ritka (10 000 kezelt betegből kevesebb, mint 1-nél fordul elő)

Allergiás reakciók (amelyek elég súlyosak lehetnek ahhoz, hogy azonnali orvosi ellátást igényeljenek), köztük csalánkiütés, az arc, az ajkak, a nyelv és/vagy a torok duzzanata, ami légzési vagy nyelési nehézséget okozhat; hörgőgörcs (zihálás vagy légszomj); súlyos bőrreakciók; gyomornyálkahártya-gyulladás vagy gyomorfekélyek, amelyek súlyosbodhatnak vagy vérezhetnek; májbetegségek; súlyos vesebántalmak; a vérnyomás nagymértékű emelkedése; zavartság; nem létező jelenségek látása, érzése vagy hallása (hallucináció).

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a beteg-tájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

5. HOGYAN KELL AZ <ARCOXIA-t> TÁROLNI?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A csomagoláson feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza az <ARCOXIA-t>. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Palack: A gyógyszer tartálya jól lezárva, nedvességtől védve tárolandó.

Buborékfólia: Az eredeti csomagolásban, nedvességtől védve tárolandó.

A gyógyszereket nem szabad a szennyvízzel vagy a háztartási hulladékkal együtt megsemmisíteni. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy szükségtelenné vált gyógyszereit miként semmisítse meg. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz az <ARCOXIA>?

- A tabletta hatóanyaga az etorikoxib. Filmtablettánként 30, 60, 90 vagy 120 mg etorikoxibot tartalmaz.
- Egyéb összetevők:
Mag: vízmentes kalcium-hidrogén-foszfát, kroszkarmellóz-nátrium, magnézium-sztearát, mikrokristályos cellulóz.
Bevonat: karnaubaviasz, laktóz-monohidrát, hipromellóz, titán-dioxid (E171), glicerín-triacetát.
A 30, 60 és 120 mg-os tabletták sárga vas-oxidot (E172, színezőanyag) és indigókármint (E 132, színezőanyag) tartalmaznak.

Milyen az <ARCOXIA> készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az <ARCOXIA> tabletta négyféle hatáserősségben kerül forgalomba:

30 mg-os, kékeszöld, alma alakú, mindkét oldalán domború tabletta, egyik oldalán „ACX 30”, másik oldalán „101” felirattal.

60 mg-os, sötétzöld, alma alakú, mindkét oldalán domború filmtabletta, egyik oldalán „ARCOXIA 60”, másik oldalán „200” felirattal.

90 mg-os, fehér, alma alakú, mindkét oldalán domború filmtabletta, egyik oldalán „ARCOXIA 90”, másik oldalán „202” felirattal.

120 mg-os, halványzöld, alma alakú, mindkét oldalán domború filmtabletta, egyik oldalán „ARCOXIA 120”, másik oldalán „204” felirattal.

Kiszerezési egységek:

30 mg:

7 vagy 28 db tabletta buborékfóliában.

60, 90 és 120 mg:

2, 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 98 vagy 100 tabletta buborékfóliában; 30 vagy 90 tabletta tartályban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

[Lásd I. Melléklet - A tagállam tölti ki]

{Név és cím}

{tel}

{fax}

{e-mail}

Ezt a gyógyszert az Európai Gazdasági Közösség tagállamaiban a következő néven engedélyezték:

Ausztria	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg-Filmtablettan
Belgium	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg, comprimés pelliculés
Bulgária	ARCOXIA
Cseh Közt.	ARCOXIA 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg
Ciprus	Arcoxia 30, 60, 90, 120 mg

Dánia	Arcoxia
Észtország	Arcoxia
Finnország	Arcoxia 30, 60, 90 ja 120 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Franciaország	Arcoxia 30 mg, comprimé pelliculé
Németország	ARCOXIA 30/60/90/120 mg Filmtabletten
Görögország	ARCOXIA 30mg, 60mg, 90mg, 120mg film-coated tablets
Magyarország	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg filmdoboz
Izland	Arcoxia
Írország	Arcoxia 30, 60, 90 or 120 mg film-coated tablets
Olaszország	Arcoxia 30, 60, 90, 120 mg compresse rivestita con film
Lettország	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg un 120 mg apvalkotās tablets
Litvánia	Arcoxia 30, 60, 90, 120 mg plėvele dengtos tabletės
Luxemburg	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg, comprimés pelliculés
Málta	ARCOXIA 30, 60, 90 or 120 mg film-coated tablets
Hollandia	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg
Norvégia	Arcoxia
Lengyelország	ARCOXIA 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg tabletki powlekane
Portugália	ARCOXIA 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg comprimidos revestidos por película
Románia	ARCOXIA 60 mg, 90 mg, 120 mg, comprimate filmate
Szlovákia	ARCOXIA 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg
Szlovénia	Arcoxia 30/60/90/120 mg filmsko obložene tablete
Spanyolország	Arcoxia 30, 60, 90 y 120 mg comprimidos recubiertos con película
Svédország	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg och 120 mg filmdragerade tabletter
Egyesült Királyság	ARCOXIA 30, 60, 90 or 120 mg film-coated tablets

A betegájékoztató engedélyezésének dátuma (HH/ÉÉÉÉ):

IV. MELLÉKLET

A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT FELTÉTELEK

A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT FELTÉTELEK

A nemzeti illetékes hatóságok gondoskodnak arról, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultjai teljesítsék az alábbi feltételeket:

- Egészségügyi szakemberekhez szóló közvetlen kommunikációt (DHCP) kell küldeni az összes olyan egészségügyi szakemberhez, aki etorikoxibot ír fel a nemzeti gyakorlat szerint. Ennek az információnak tájékoztatnia kell az egészségügyi szakembereket az Arcoxiához társuló, szívet és vesét érintő kockázatokról, és a CHMP által jóváhagyott DHPC-vel összhangban kell állnia.