

**I PRIEDAS**

**VAISTŲ PAVADINIMŲ, VAISTŲ FORMŲ, STIPRUMO, VARTOJIMO BŪDŲ,  
PAREIŠKĖJŲ, REGISTRAVIMO LIUDIJIMŲ TURĖTOJŲ VALSTYBĖSE NARĖSE  
SĄRAŠAS**

<b>Valstybė narė</b>	<b>Registravimo liudijimo turėtojas</b>	<b>Sugalvotas pavadinimas</b>	<b>Stiprumas</b>	<b>Vaisto forma</b>	<b>Vartojimo būdas</b>
Austrija	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau - City - Straße 6 A-1220 Wien Austria	Arcoxia	90 mg	plėvele dengtos tabletės	virtoti per burną
Belgija	Merck Sharp and Dohme Chasussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Belgium	Arcoxia	90 mg	plėvele dengtos tabletės	virtoti per burną
Čekijos Respublika	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 NL-2031 BN Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	plėvele dengtos tabletės	virtoti per burną
Kipras	Merck Sharp & Dohme BV. Waarderweg 39 NL-2031 BN Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	plėvele dengtos tabletės	virtoti per burną
Danija	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 Postbox 581 NL 2031 BN Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	plėvele dengtos tabletės	virtoti per burną
Estija	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Estonia	Arcoxia	90 mg	plėvele dengtos tabletės	virtoti per burną
Suomija	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, P.O Box 581 NL-2031 BN Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	plėvele dengtos tabletės	virtoti per burną

<b>Valstybė narė</b>	<b>Registravimo liudijimo turėtojas</b>	<b>Sugalvotas pavadinimas</b>	<b>Stiprumas</b>	<b>Vaisto forma</b>	<b>Vartojimo būdas</b>
Prancūzija	Merck Sharp Dohme Chibret 3 avenue Hoche 75114 Paris Cedex 8 France	Arcoxia	90 mg	plėvele dengtos tabletės	virtoti per burną
Vokietija	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Germany	Arcoxia	90 mg	plėvele dengtos tabletės	virtoti per burną
Graikija	VIANEX S.A. Tatoiou Street Nea Erythrea 14671 Greece	Arcoxia	90 mg	plėvele dengtos tabletės	virtoti per burną
Vengrija	Merck Sharp & Dohme Magyarország Kft. Alkotás utca 50 1123 Budapest Hungary	Arcoxia	90 mg	plėvele dengtos tabletės	virtoti per burną
Islandija	Merck Sharp & Dohme - Regulatory Affairs Iceland Smedeland 8 DK-2600 Glostrup Danmark	Arcoxia	90 mg	plėvele dengtos tabletės	virtoti per burną
Airija	Merck Sharp and Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9B4 England	Arcoxia	90 mg	plėvele dengtos tabletės	virtoti per burną
Italija	Merck Sharp & Dohme S.p.A. Via G. Fabbri, 6 00191 Roma Italy	Arcoxia	90 mg	plėvele dengtos tabletės	virtoti per burną

<b>Valstybė narė</b>	<b>Registravimo liudijimo turėtojas</b>	<b>Sugalvotas pavadinimas</b>	<b>Stiprumas</b>	<b>Vaisto forma</b>	<b>Vartojimo būdas</b>
Latvija	SIA Merck Sharp & Dohme Latvija Skanstes 13 Rīga, LV-1013 Latvia	Arcoxia	90 mg	plėvele dengtos tabletės	virtoti per burną
Lietuva	UAB „Merck Sharp & Dohme“ Lenktoji str. 27/ Kestucio str. 59 LT-08124 Vilnius Lithuania	Arcoxia	90 mg	plėvele dengtos tabletės	virtoti per burną
Liuksemburgas	Merck Sharp & Dohme Chaussee de Waterloo 1135 B – 1180 Bruxelles Belgium	Arcoxia	90 mg	plėvele dengtos tabletės	virtoti per burną
Malta	Merck, Sharp & Dohme Ltd. Hertfordshire Road Hoddesdon Hertsfordshire EN11 9BU United Kindgdom	Arcoxia	90 mg	plėvele dengtos tabletės	virtoti per burną
Nyderlandai	Merck Sharp & Dohme B.V. Waanderweg 39 NL-2031 BN Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	plėvele dengtos tabletės	virtoti per burną
Norvegija	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 NL-2031 BN Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	plėvele dengtos tabletės	virtoti per burną
Lenkija	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Chłodna 51 00-867 Warsaw Poland	Arcoxia	90 mg	plėvele dengtos tabletės	virtoti per burną

<b>Valstybė narė</b>	<b>Registravimo liudijimo turėtojas</b>	<b>Sugalvotas pavadinimas</b>	<b>Stiprumas</b>	<b>Vaisto forma</b>	<b>Vartojimo būdas</b>
Portugalija	Merck Sharp & Dohme, Lda. PRT Quinta da Fonte – Edifício Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo Paço d' Arcos Portugal	Arcoxia	90 mg	plėvele dengtos tabletės	virtoti per burną
Slovakija	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O. Box 581 NL-2031 BN Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	plėvele dengtos tabletės	virtoti per burną
Slovėnija	Merck Sharp & Dohme inovativna zdravila d.o.o. Šmartinska 140 1000 Ljubljana Slovenia	Arcoxia	90 mg	plėvele dengtos tabletės	virtoti per burną
Ispanija	Merck Sharp & Dohme de España, S.A. Josefa Valcárcel, 38 28027 Madrid Spain	Arcoxia	90 mg	plėvele dengtos tabletės	virtoti per burną
Švedija	Merck Sharp & Dohme BV PO Box 581 NL-2003 PC Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	plėvele dengtos tabletės	virtoti per burną
Jungtinė Karalystė	Merck Sharpe & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU United Kingdom	Arcoxia	90 mg	plėvele dengtos tabletės	virtoti per burną

## **II PRIEDAS**

**EUROPOS VAISTŲ AGENTŪROS PATEIKTOS MOKSLINĖS IŠVADOS IR PREPARATO  
CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKOS IR PAKUOTĖS LAPELIO PATAISŲ PAGRINDAS**

## MOKSLINĖS IŠVADOS

### Įvadas

Etorikoksibas yra selektyvus COX-2 (ciklooksigenazės 2) inhibitorius, skirtas osteoartrito (OA, 30–60 mg kartą per dieną), reumatoidinio artrito (RA, 90 mg kartą per dieną) simptomams sumažinti ir su ūmiu podagriniu artritu susijusio uždegimo požymiams ir skausmui palengvinti (120 mg kartą per dieną).

Etorikoksibas buvo įtrauktas į ankstesnį CHMP kreipimąsi dėl selektyvių COX-2 inhibitorių saugumo, kuriuose išvados buvo padarytos 2004 ir 2005 m. Abi kreipimosi procedūros buvo susijusios su COX-2 inhibitorių preparatu, įskaitant etorikoksibą, saugumu, ypač kreipiant dėmesį į virškinimo sistemos bei širdies ir kraujagyslių saugumą. Tai paskatino atnaujinti preparato informaciją, įtraukiant grupę įspėjimų apie trombozines širdies ir kraujagyslių, virškinimo sistemos ir sunkias odos reakcijas vartojant selektyvius COX-2 inhibitorius. Papildomai grupei įspėjimų ir indikacijų, taikomų visiems selektyviems COX-2 inhibitoriams, buvo įtraukta speciali etorikoksibo kontraindikacija pacientams, sergantiems hipertenzija, kurių kraujospūdis tinkamai nekontroliuojamas, dėl didesnio nei kitų COX-2 inhibitorių preparatų širdies ir inkstų įvykių dažnio įrodymų.

2006 m. kovo mėn. Arcoxia (etorikoksibo) rinkodaros teisės turėtojas pateikė prašymą išplėsti indikaciją, įtraukiant ankilozinio spondilito gydymą rekomenduojama 90 mg per dieną doze. Procedūros vertinimo metu, buvo iškelti klausimai dėl ilgalaikio etorikoksibo 90 mg dozės saugumo pacientams, sergantiems ankiloziniu spondilitu. Dėl galimos padidėjusios širdies ir kraujagyslių rizikos, susijusios su etorikoksibo 90 mg dozės vartojimu, klausimų Prancūzijoje nuspręsta, kad reikia peržiūrėti Arcoxia naudą ir riziką. Todėl Prancūzija nusiuntė pranešimą, kurį EMEA gavo 2007 m. rugsėjo 19 d., ir kreipimasis pagal Komisijos reglamento EB Nr. 1084/2003 6 straipsnio 12 dalį buvo pradėtas svarstyti 2007 m. rugsėjo 20 d.

CHMP peržiūrėjo rinkodaros teisės turėtojo pateiktus duomenis iš klinikinių tyrimų, vaistų panaudojimo tyrimų bei atskirų pranešimų apie nepageidaujamas vaisto reakcijas. CHMP įvertino duomenis, pateiktus dėl ankilozinio spondilito, ir saugumo duomenis, surinktus dėl ankilozinio spondilito, bei reumatoidinio artrito populiacijai, kuriai tokia pati dozė patvirtinta gydymui.

2008 m. birželio 26 d. CHMP padarė išvadą, kad duomenys patvirtina žinomą etorikoksibo santykinai nepageidaujamą poveikį širdžiai ir inkstams (hipertenzija, edema ir lėtinis širdies nepakankamumas), tačiau poveikis yra panašus į diklofenako sukeltą širdies ir kraujagyslių trombozinę riziką ir šiek tiek mažesnis nei naprokseno ir diklofenako keliamą riziką viršutinei virškinimo sistemos daliai (tačiau pranašumo apatinės virškinimo sistemos dalies atžvilgiu nėra). Yra nedaug tiesioginių palyginamojo saugumo duomenų atskiriems NSAIDs, išskyrus diklofenaką ir naprokseną, ir todėl sunku nustatyti etorikoksibo riziką palyginti su ibuprofenu, ketoprofenu ar kitais rečiau naudojamais NSAIDs.

Vaisto panaudojimo duomenys rodo, kad kai kuriems pacientams su aukštu kraujospūdžiu, pradėta skirti etorikoksibo. Todėl CHMP rekomendavo sugriežtinti kontraindikaciją hipertenzija sergantiems pacientams ir perspėti vaistą išrašančius gydytojus, kad reikia stebėti kraujospūdį, ypač 2 savaites pradėjus gydymą. Sveikatos priežiūros specialistus reikia perspėti apie šias priemones laišku.

Klinikinių tyrimų duomenys įrodo reikšmingą 90 mg etorikoksibo, skiriant jo kartą per dieną, klinikinį gydymo veiksmingumą pagal ankilozinio spondilito indikacijas, tačiau yra duomenų, rodančių, kad ir mažesnės dozės gali būti veiksmingos. Todėl CHMP rekomendavo atlikti dozės nustatymo tyrimus, kad būtų galima nuspręsti, ar gydymas 60 mg kartą per dieną taip pat tiktų kai kuriems pacientams.

Remdamasis turimų duomenų peržiūra, CHMP mano, kad etorikoksibo nauda yra didesnė už riziką gydant ankilozinį spondilitą.

## **PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKOS IR PAKUOTĖS LAPELIO PATAISŲ PAGRINDAS**

- Komitetas apsvaustė kreipimasi pagal Komisijos reglamento (EB) Nr. 1084/2003 6 straipsnio 12 dalį dėl Arcoxia ir susijusių pavadinimų vaistų.

Kadangi

- Peržiūrėjęs esamus duomenis, CHMP nusprendė, kad Arcoxia (etorikoksibo) 90 mg dozės naudos ir rizikos santykis ankilozinio spondilito indikacijoms yra teigiamas; tačiau buvo peržiūrėtos kontraindikacijos ir į preparato charakteristikų santrauką ir pakuotės lapelį buvo įtraukti įspėjimų skyriai dėl preparato saugumo širdžiai ir inkstams.

CHMP rekomendavo suteikti rinkodaros teisės variaciją, kurios preparato charakteristikų santrauka, ženklinimas ir pakuotės lapelis yra pateikti III priede, o sąlygos – IV priede.



### **III PRIEDAS**

#### **PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA, ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

<ARCOXIA (žr. 1 priedą)> 30 mg plėvele dengtos tabletės  
<ARCOXIA (žr. 1 priedą)> 60 mg plėvele dengtos tabletės  
<ARCOXIA (žr. 1 priedą)> 90 mg plėvele dengtos tabletės  
<ARCOXIA (žr. 1 priedą)> 120 mg plėvele dengtos tabletės  
[Žr. I priedą – Pildyti savo šalies kalba]

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje (tabletėje) yra 30, 60 mg, 90 mg arba 120 mg etorikoksibo.

Pagalbinė medžiaga:

30 mg: 1,4 mg laktozės

60 mg: 2,8 mg laktozės

90 mg: 4,2 mg laktozės

120 mg: 5,6 mg laktozės

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

30 mg tabletės yra mėlynai žalios, obuolio formos, abipus išgaubtos <ant vienos pusės įspausta „101“, ant kitos – “ACX 30”>.

60 mg tabletės yra tamsiai žalios, obuolio formos, abipus išgaubtos <vienoje jų pusėje yra žyma "200", kitoje – "ARCOXIA 60">.

90 mg tabletės yra baltos, obuolio formos, abipus išgaubtos <ant vienos pusės įspausta „202“, ant kitos – “ ARCOXIA 90”>.

120 mg tabletės yra blyškiai žalios, obuolio formos, abipus išgaubtos <ant vienos pusės įspausta „204“, ant kitos – “ ARCOXIA 120”>.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Osteoartrito (OA), reumatoidinio artrito (RA), ankilozinio spondilito ir skausmo bei uždegimo dėl ūminio podagrinio artrito simptomų gydymui.

Skirti pacientui selektyvų COX-2 inhibitorių galima tik įvertinus bendrąją riziką asmeniškai pacientui (žr. 4.3, 4.4 skyrius).

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

<ARCOXIA> yra geriamasis vaistas. Jį galima vartoti valgio metu arba nevalgius. Kai <ARCOXIA> vartojama nevalgius, veikimas gali prasidėti greičiau. Tai reikia prisiminti, kai reikia greito simptomų mažinimo.

Kadangi didinant etorikoksibo dozę ir vartojimo trukmę gresia didesnė širdies ir kraujagyslių sutrikimų rizika, reikia vartoti vaistą kiek įmanoma trumpiau ir mažiausią veiksmingą paros dozę.

Būtina reguliariai įvertinti paciento, ypač sergančio osteoartritu, poreikį simptominiam gydymui ir kaip organizmas reaguoja į gydymą (žr. 4.3, 4.4, 4.8 ir 5.1 skyrius).

#### *Osteoartritas*

Rekomenduojama vartoti 30 mg dozę vieną kartą per parą. Kai kada pacientams, kuriems simptomai mažėja nepakankamai, padidinta 60 mg dozė vieną kartą per parą gali padidinti veiksmingumą. Jeigu teigiamo gydymo poveikio nėra, reikia apsvarstyti kitas gydymo pasirinktis.

#### *Reumatoidinis artritas*

Rekomenduojama vartoti 90 mg dozę vieną kartą per parą.

#### *Ūminis podagrinis artritas*

Rekomenduojama vartoti 120 mg dozę vieną kartą per parą. Etorikoksibą po 120 mg vartoti tik ūminių simptomų laikotarpiu. Ūminio podagrinio artrito klinikinių tyrimų metu etorikoksibą skyrė 8 dienas.

#### *Ankilozinis spondilitas*

Rekomenduojama vartoti 90 mg dozę vieną kartą per parą.

Didesnės negu rekomenduojamosios kiekvienai indikacijai dozės arba neveikė stipriau, arba netirtos. Todėl:

OA simptomų gydymui negalima vartoti didesnės kaip 60 mg dozės per parą.  
RA ir ankilozinio spondilito simptomų gydymui negalima vartoti didesnės kaip 90 mg dozės per parą.  
Ūminiam podagriniui artritui negalima vartoti didesnės kaip 120 mg dozės per parą ir gydyti ilgiau kaip 8 dienas.

#### *Senyvi pacientai.*

Senyviems pacientams dozės koreguoti nereikia. Kaip ir vartojant kitus vaistinius preparatus, gydyti senyvus pacientus reikia atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

#### *Kepenų nepakankamumas.*

Pacientams, kuriems yra neryškus kepenų nepakankamumas (*Child-Pugh* rodiklis 5-6), nepaisant indikacijos, neviršyti 60 mg vieną kartą per parą dozės. Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų nepakankamumas (*Child-Pugh* rodiklis 7-9), nepaisant indikacijos, neviršyti 60 mg **kas antrą dieną** dozės; taip pat galima svarstyti apie 30 mg dozės vieną kartą per parą paskyrimą.

Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų nepakankamumas, ypatingai trūksta klinikinių duomenų, todėl patariama būti atsargiems. Klinikinių duomenų apie pacientus, kuriems yra sunkus kepenų nepakankamumas (*Child-Pugh* rodiklis  $\geq 10$ ), nėra, todėl tokiems pacientams etorikoksibo neskiriama (žr. 4.3, 4.4 ir 5.2 skyrius).

#### *Inkstų nepakankamumas.*

Pacientams, kurių kreatinino klirensas  $\geq 30$  ml/min, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurių kreatinino klirensas  $< 30$  ml/min, etorikoksibo neskiriama (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

#### *Vaikai.*

Etorikoksibo jaunesniems kaip 16 metų vaikams ir paaugliams vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių).

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai (žr. 6.1 skyrių).

Aktyvi pepsinė opa arba aktyvus kraujavimas iš virškinimo trakto (VT).

Pacientai, kuriems buvo bronchų spazmas, ūminis rinitas, nosies polipų, angioneurozinė edema, dilgėlinė arba alergijos tipo reakcija, pavartojus acetilsalicilo rūgšties arba NVNU, įskaitant ir COX-2 (ciklooksigenazės-2) inhibitorius.

Nėštumas ir žindymas (žr. 4.6 ir 5.3 skyrius).

Sunkus kepenų nepakankamumas (albumino koncentracija serume < 25 g/l arba *Child-Pugh* rodiklis  $\geq 10$ ).

Apskaičiuotasis inkstų kreatinino klirensas < 30 ml/min.

Vaikai ir paaugliai iki 16 metų.

Uždegiminė žarnų liga.

Stazinis širdies nepakankamumas ( II-IV klasės pagal *NYHA*).

Arterine hipertenzija sergantys pacientai, kuriems kraujospūdis nuolat didesnis kaip 140/90 mmHg ir nėra pakankamai kontroliuojamas.

Nustatyta išeminė širdies liga, periferinių arterijų liga ir (arba) smegenų kraujotakos liga.

#### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

##### *Virškinimo traktas*

Etorikoksibu gydytiems pacientams pasitaikė viršutinio virškinimo trakto komplikacijų (perforacijų, opų ar kraujavimų (POK)). Kai kurios iš jų baigėsi mirtimi.

Reikia būti atsargiems, skiriant gydymą pacientams, kuriems dažniausiai yra virškinimo trakto komplikacijų, gydant NVNU, rizika: senyviems pacientams, pacientams, kartu vartojantiems bet kurią kitą NVNU arba acetilsalicilo rūgštį, arba pacientams, kurie sirgo virškinimo trakto liga – opalige arba jiems kraujavo iš virškinimo trakto.

Virškinimo trakto nepageidaujamo poveikio (virškinimo trakto opų ar kitų virškinimo trakto komplikacijų) rizika papildomai padidėja, kai etorikoksibo vartojama kartu su acetilsalicilo rūgštimi (net ir mažomis dozėmis). Saugumo virškinimo traktui duomenys reikšmingai nesiskyrė, kai ilgalaikiuose klinikiniuose tyrimuose buvo vartojama selektyvių COX-2 inhibitorių kartu su acetilsalicilo rūgštimi, palyginus su NVNU vartojimu kartu su acetilsalicilo rūgštimi (žr. 5.1 skyrių).

##### *Širdies ir kraujagyslių sistema*

Klinikiniai tyrimai rodo, kad selektyvių COX-2 inhibitorių grupė gali būti susijusi su trombozinių reiškinių rizika (ypač miokardo infarkto (MI) ir insulto), palyginus su placebo ir kai kuriais NVNU. Kadangi didinant etorikoksibo dozę ir vartojimo trukmę gresia didesnė širdies ir kraujagyslių sutrikimų rizika, reikia vartoti vaistą kiek įmanoma trumpiau ir mažiausią veiksmingą paros dozę. Būtina reguliariai įvertinti paciento, ypač sergančio osteoartritu, poreikį simptominiam gydymui ir kaip organizmas reaguoja į gydymą (žr. 4.2, 4.3, 4.8 ir 5.1 skyrius).

Pacientus, kuriems yra reikšmingų širdies ir kraujagyslių sutrikimų rizikos veiksnių (pvz., hipertenzija, hiperlipidemija, cukrinis diabetas, rūkymas), gydyti etorikoksibu galima tik atidžiai apsvarsčius (žr. 5.1 skyrių).

COX-2 selektyvūs inhibitoriai turi nepakankamą antitrombocitinį poveikį, todėl jie negali pakeisti acetilsalicilo rūgšties, vartojamos širdies ir kraujagyslių tromboembolinių ligų profilaktikai. Taigi antitrombocitinio gydymo nutraukti negalima (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius).

### *Inkstai*

Inkstų prostaglandinai gali kompensaciškai palaikyti inkstų perfuziją. Taigi, vartojant etorikoksibą, kai inkstų perfuzija nepakankama, gali pasigaminti mažiau prostaglandinų, dėl to dar sumažėti inkstų kraujotaka ir sutrikti jų funkcija. Pacientams, kuriems ryškiai sutrikusi inkstų funkcija, yra nekompensuotas širdies nepakankamumas ar cirozė, tokio poveikio rizika didžiausia. Reikia pagalvoti apie inkstų funkcijos stebėjimą tokiems pacientams.

### *Skysčių susilaikymas, edema ir hipertenzija*

Pacientams, vartojantiems etorikoksibą, kaip ir kitus prostaglandinų sintezę slopinančius vaistinius preparatus, pasitaikė skysčių susilaikymas, edema ir hipertenzija. Visi nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU), įskaitant etorikoksibą, gali būti susiję su stazinio širdies nepakankamumo simptomų atsiradimu arba pasikartojimu. Dėl informacijos apie etorikoksibo dozės ir atsako ryšį žr. 5.1 skyrių. Atsargumo priemonių reikia imtis pacientams, kuriems buvo širdies nepakankamumas, kairiojo skilvelio disfunkcija arba hipertenzija, ir pacientams, kuriems jau buvo tinimų dėl bet kurios kitos priežasties. Reikia imtis tinkamų priemonių, įskaitant etorikoksibo vartojimo nutraukimą, jei šių pacientų būklė akivaizdžiai blogėja.

Vartojant etorikoksibą, ypač didelėmis dozėmis, dažniau ir sunkiau negu vartojant kai kuriuos kitus NVNU ir selektyvius COX-2 inhibitorius gali pasireikšti hipertenzija. Todėl, prieš pradedant gydyti etorikoksibu, reikia sukontroliuoti hipertenziją (žr. 4.3 skyrių), o gydymo etorikoksibu metu reikia ypač atidžiai nuolat stebėti kraujospūdį. Kraujospūdį reikia stebėti dvi savaites nuo gydymo pradžios ir reguliariai vėliau. Jei kraujospūdis reikšmingai padidėja, reikia svarstyti apie alternatyvų gydymą.

### *Kepenys*

Per klinikinius tyrimus pranešta, kad maždaug 1 % pacientų, iki vienerių metų vartojusių etorikoksibą po 30 mg, 60 mg ir 90 mg vieną kartą per parą, alanino aminotransferazės (ALT) ir (arba) aspartato aminotransferazės (AST) aktyvumas buvo padidėjęs (tris ir daugiau kartų didesnis už normą).

Pacientus, kuriems yra sutrikusią kepenų funkciją rodančių simptomų ir (arba) nenormalus kepenų funkcinis testas, reikia stebėti. Jei atsiranda kepenų nepakankamumo simptomų arba jei kepenų funkcijos testų pokyčių (tris kartus didesnių už normą) aptinkama nuolat, etorikoksibo nebevertoti.

### *Bendrai*

Jei gydymo metu sutrinka kurios nors anksčiau minėtos paciento organų sistemos funkcija, reikia imtis atitinkamų priemonių ir apsvarstyti, ar reikia nutraukti etorikoksibo vartojimą. Senyviems pacientams, taip pat tiems, kuriems yra inkstų, kepenų ar širdies sutrikimų, reikalinga tinkama medicininė priežiūra.

Pacientai, netekę daug skysčių, etorikoksibą turi pradėti vartoti atsargiai. Prieš pradedant gydyti etorikoksibu, patartina koreguoti skysčių kiekį.

Apie sunkias odos reakcijas, kai kurias iš jų pasibaigusias mirtimi, įskaitant eksfoliacinį dermatitą, *Stevens-Johnson* sindromą ir toksinę epidermio nekrolizę, buvo pranešta labai retai, kai buvo vartojami NVNU ir kai kurie selektyvūs COX-2 inhibitoriai juos įdiegus į rinką (žr. 4.8 skyrių). Gydymo pradžioje tokių reakcijų tikimybė pacientui didžiausia; daugeliu atvejų reakcijos prasideda per pirmąjį gydymo mėnesį. Buvo pranešta apie sunkias padidėjusio jautrumo reakcijas (pvz., anafilaksiją ir angioedemą) pacientams, vartojantiems etorikoksibą (žr. 4.8 skyrių). Pacientams, kuriems anksčiau buvo pasireiškusį padidėjusio jautrumo reakcija į bet kurią vaistą, vartojant kai kuriuos selektyvius COX-2 inhibitorius padidėja odos reakcijų rizika. Reikia nutraukti etorikoksibo vartojimą vos tik pasireiškus pirmiesiems odos išbėrimo, gleivinės pažeidimo ar kitiems padidėjusio jautrumo požymiams.

Etorikoksibas gali maskuoti karščiavimą ir kitus uždegimo požymius.

Reikia būti atsargiems, kai etorikoksibas vartojamas kartu su varfarinu arba kitais geriamaisiais antikoagulantais (žr. 4.5 skyrių).

Etorikoksibo, kaip ir visų ciklooksigenazės (prostaglandinų) sintezę slopinančių vaistų, nerekomenduojama vartoti pastoti ketinančioms moterims (žr. 4.6, 5.1 ir 5.3 skyrius).

<ARCOXIA> tabletėse yra laktozės. Šio vaisto neturėtų vartoti pacientai, kuriems yra retų paveldimų sutrikimų: galaktozės netoleravimas, *Lapp* laktazės trūkumas arba gliukozės-galaktozės malabsorbcija.

#### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

##### *Farmakodinaminė sąveika*

*Geriamieji antikoagulantai.* Pacientams, kurių būklė, nuolatos gydantis varfarinu, buvo stabili, etorikoksibo po 120 mg per parą vartojimas buvo siejamas su maždaug 13% padidėjusiu protrombino laiku, apibūdinamu tarptautiniu normuotu santykiu INR (*International Normalised Ratio*). Todėl, kai pacientams, vartojantiems geriamuosius antikoaguliantus, pradedamas gydymas etorikoksibu arba keičiama jo dozė, reikia atidžiai stebėti protrombino laiką, apibūdinamą INR, ypač pirmosiomis dienomis (žr. 4.4 skyrių).

*Diuretikai, AKF inhibitoriai ir angiotenzino II antagonistai.* NVNU gali sumažinti diuretikų ir kitų antihipertenzinių vaistų veikimą. Kai kuriems pacientams, kurių inkstų veikla sutrikusi (pvz., skysčių netekę arba senyvi pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi), kartu paskyrus AKF inhibitorių arba angiotenzino II antagonistą ir ciklooksigenazę slopinantį vaistą, inkstų veikla gali dar labiau pablogėti, įskaitant galimą ūminį inkstų nepakankamumą (dažniausiai laikiną). Šią sąveiką reikia prisiminti, kai etorikoksibo vartojama kartu su AKF inhibitoriais arba angiotenzino II antagonistais. Todėl sudėtinį gydymą reikia skirti atsargiai, ypač senyviems pacientams. Pacientams reikia atitinkamai koreguoti skysčių kiekį ir apsvarstyti inkstų funkcijos nuolatinį stebėjimą pradėjus sudėtinį gydymą ir periodiškai vėliau.

*Acetilsalicilo rūgštis.* Tiriant sveikus žmones, susidarius pusiausvyrinei koncentracijai, etorikoksibas, vartojamas po 120 mg vieną kartą per parą, neturėjo įtakos acetilsalicilo rūgštis (po 81 mg vieną kartą per parą) antitrombocitiniam veikimui. Etorikoksibo galima vartoti kartu su acetilsalicilo rūgštis dozėmis, skiriamomis širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų profilaktikai (mažomis acetilsalicilo rūgštis dozėmis). Tačiau, kai mažos acetilsalicilo rūgštis dozės vartojamos kartu su etorikoksibu, gali padažnėti VT opų ar kitų komplikacijų lyginant, kai etorikoksibo vartojama vieno. Etorikoksibo nerekomenduojama vartoti kartu su *didesnėmis* negu širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų profilaktikai skiriamomis acetilsalicilo rūgštis dozėmis ar kitais NVNU. (Žr. 5.1 ir 4.4 skyrius)

*Ciklosporinas ir takrolimas.* Nors šių vaistų sąveika su etorikoksibu netirta, jų skyrimas kartu su bet kuriuo NVNU gali padidinti ciklosporino ar takrolimo toksiškumą inkstams. Etorikoksibą vartojant kartu su šiais vaistais reikia stebėti inkstų veiklą.

##### *Farmakokinetinė sąveika*

##### *Etorikoksibo poveikis kitų vaistų farmakokinetikai*

*Litis.* NVNU mažina ličio išsiskyrimą pro inkstus, todėl didina ličio koncentraciją plazmoje. Jei reikia, atidžiai stebėkite ličio koncentraciją kraujyje ir koreguokite ličio dozę, kai šie vaistai vartojami kartu ir kai NVNU yra nutraukiami.

*Metotreksatas.* Per du klinikinius tyrimus įvertintas etorikoksibo, vartojamo po 60 mg, 90 mg ar 120 mg vieną kartą per parą 7 dienas, poveikis reumatoidiniu artritu sergantiems ir nuo 7,5 mg iki 20 mg metotreksato vieną kartą per savaitę vartojantiems pacientams. Etorikoksibas, vartojamas po 60 mg ir 90 mg, neturėjo įtakos metotreksato koncentracijai plazmoje ar inkstų klirensui. Vieno tyrimo metu etorikoksibas, vartojamas po 120 mg, neturėjo įtakos metotreksato koncentracijai

plazmoje ar inkstų klirensui. Kito tyrimo metu, vartojant etorikoksibo po 120 mg, metotreksato koncentracija plazmoje padidėjo 28% ir metotreksato inkstų klirensas sumažėjo 13%. Kai kartu su metotreksatu vartojama etorikoksibo, rekomenduojama atitinkamai stebėti, ar nepasireiškia su metotreksato vartojimu susijęs toksiškumas.

*Geriamieji kontraceptikai.* Kai 60 mg etorikoksibo buvo vartojama 21 dieną kartu su geriamuoju kontraceptiku, kuriame yra 35 µg etinilestradiolio (EE) ir nuo 0,5 mg iki 1 mg noretindrono, EE pusiausvyrinės būklės PPK<sub>0-24h</sub> padidėjo iki 37%. Kai 120 mg etorikoksibo buvo vartojama su tuo pačiu geriamuoju kontraceptiku kartu arba praėjus iki 12 valandų, EE pusiausvyrinės būklės PPK<sub>0-24h</sub> padidėjo nuo 50% iki 60%. Apie šį EE koncentracijos padidėjimą reikia prisiminti parenkant tinkamą kontraceptiką vartoti kartu su etorikoksibu. Padidėjus EE ekspozicijai, gali padažnėti geriamųjų kontraceptikų nepageidaujamų reiškinų (pvz., venų tromboembolinių apraiškų padidintos rizikos grupės moterims).

*Pakaitinė hormonų terapija (PHT).* Kai 120 mg etorikoksibo 28 dienas buvo vartojama su pakaitine hormonų terapija, susidedančia iš konjuguotų estrogenų (PREMARIN<sup>TM</sup> 0,625 mg), nekonjuguoto estrono, ekvilino ir 17-β-estradiolio pusiausvyrinės būklės PPK<sub>0-24h</sub> atitinkamai padidėjo 41%, 76% ir 22%. Rekomenduojamų etorikoksibo dozių (30 mg, 60 mg ir 90 mg) poveikis, jį vartojant pastoviai, netirtas. Šių estrogeninių PREMARIN sudedamųjų dalių PPK<sub>0-24h</sub>, vartojant kartu su 120 mg etorikoksibo, buvo mažesnis daugiau kaip du kartus, lyginant su PREMARIN, vartojamo vieno, ir jo dozę padidinus nuo 0,625 mg iki 1,25 mg. Šio padidėjimo klinikinė reikšmė nežinoma, ir didesnių PREMARIN dozių vartojimas kartu su etorikoksibu netirtas. Reikia pagalvoti apie šiuos estrogenų koncentracijos padidėjimus, parenkant pomenopauzinę hormonų terapiją vartoti kartu su etorikoksibu.

*Prednizonas (prednizolonas).* Tiriant vaistų sąveiką, etorikoksibas neturėjo kliniškai svarbios įtakos prednizono (prednizolono) farmakokinetikai.

*Digoksinas.* Etorikoksibas, skiriamas sveikiems savanoriams po 120 mg vieną kartą per parą 10 dienų, neveikė digoksino pusiausvyrinės būklės PPK<sub>0-24h</sub> arba išsiskyrimo pro inkstus. Digoksino C<sub>max</sub> padidėjo maždaug 33%. Daugumai pacientų tai neturi reikšmės, tačiau tuos, kuriems yra didelė digoksino toksiško poveikio rizika, reikia atidžiai stebėti, kai etorikoksibas ir digoksinas skiriami kartu.

#### *Etorikoksibo poveikis vaistams, metabolizuojamiems sulfotransferazių*

Etorikoksibas slopina žmogaus sulfotransferazių, ypač SULT1E1, aktyvumą ir didina etinilestradiolio koncentraciją kraujo plazmoje. Kadangi šiuo metu trūksta žinių apie daugybinių sulfotransferazių poveikį, ir jų klinikinė reikšmė daugeliui vaistų vis dar tiriama, reikia būti rūpestingesniems, kai etorikoksibo skiriama kartu su kitais vaistais, pirmiausiai metabolizuojamais žmogaus sulfotransferazių (pvz., geriamuoju salbutamoliu ir minoksidiliu).

#### *Etorikoksibo poveikis vaistams, metabolizuojamiems CYP izofermentų*

Remiantis *in vitro* tyrimais, tikima, kad etorikoksibas neslopina citochromų P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ar 3A4. Tyrime su sveikais asmenimis 120 mg etorikoksibo, skiriamo vieną kartą per parą, nepaveikė kepenų CYP3A4 aktyvumo, nustatyto eritromicino kvėpavimo testu.

#### *Kitų vaistų poveikis etorikoksibo farmakokinetikai*

Pagrindinis etorikoksibo metabolizmo būdas priklauso nuo CYP fermentų. Atrodo, kad CYP3A4 prisideda prie etorikoksibo metabolizmo *in vivo*. *In vitro* tyrimuose nustatyta, kad CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 ir CYP2C19 taip pat gali katalizuoti pagrindinį metabolizmo kelią, bet jų kiekybinis vaidmuo *in vivo* netirtas.



*Ketokonazolas.* Stiprus CYP3A4 inhibitorius ketokonazolas, skiriamas sveikiems savanoriams po 400 mg vieną kartą per parą 11 dienų, neturėjo kliniškai svarbaus poveikio vienkartinės 60 mg etorikoksibo dozės farmakokinetikai (PPK padidėjo 43%).

*Rifampicinas.* Kai etorikoksibo buvo vartota kartu su stipriu CYP fermentų induktoriumi rifampicinu, etorikoksibo plotas po kreive plazmoje sumažėjo 65%. Dėl šios sąveikos gali atsirasti simptomai, kai etorikoksibo vartojama kartu su rifampicinu. Nors, atsižvelgiant į šiuos duomenis, galima būtų didinti dozę, tačiau didesnės negu kiekvienai indikacijai išvardytos etorikoksibo dozės nebuvo tirtos kartu su rifampicinu, todėl yra nerekomenduojamos (žr. 4.2 skyrių).

*Antacidiniai preparatai.* Antacidiniai preparatai neturi kliniškai svarbios įtakos etorikoksibo farmakokinetikai.

#### **4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis**

##### *Nėštumas*

Etorikoksibo, kaip ir kitų COX-2 slopinančių vaistų, nerekomenduojama vartoti ketinančioms pastoti moterims.

Klinikinių duomenų apie etorikoksibo vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Apie galimą pavojų nėščioms moterims nežinoma. Kaip ir kiti prostaglandinų sintezę slopinantys vaistai, etorikoksibas paskutiniu metu nėštumo trimestru gali sukelti gimdos nepaslankumą ir priešlaikinį arterinio latako (*ductus arteriosus*) užsidarymą. Etorikoksibo negalima vartoti nėštumo metu (žr. 4.3 skyrių). Jei gydymo metu moteris pastoja, etorikoksibo vartojimą reikia nutraukti.

##### *Žindymo laikotarpis*

Nežinoma, ar etorikoksibo patenka į motinos pieną. Etorikoksibo patenka į žiurkių pieną. Etorikoksibą vartojančios moterys neturi žindyti. (žr. 4.3 ir 5.3 skyrius)

#### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Tačiau pacientai, kuriems vartojant etorikoksibą pasireiškia galvos svaigimas, sukimasis ar mieguistumas, turi vengti vairuoti ar valdyti mechanizmus.

#### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

Etorikoksibo saugumas vartoti buvo įvertintas klinikinių tyrimų metu maždaug 7152 asmenų, įskaitant 4614 sergančių osteoartritu (OA), reumatoidiniu artritu (RA), lėtiniu nugaros skausmu arba ankiloziniu spondilitu (maždaug 600 OA ar RA sergančių pacientų gydyti vienerius metus ir ilgiau).

OA ir RA sergantiems pacientams, etorikoksibą vartojusiems vienerius metus ir ilgiau, šalutinių reiškinių pobūdis buvo panašus.

Per ūminio podagrinio artrito tyrimą pacientai gydyti etorikoksibu po 120 mg vieną kartą per parą aštuonias dienas. Šio tyrimo metu šalutinių reiškinių pobūdis apskritai buvo panašus kaip ir per jungtinius OA, RA ir lėtinio nugaros skausmo tyrimus.

Saugumo širdies ir kraujagyslių sistemai baigčių nustatymo programoje, trijų aktyviu komparatoriumi kontroliuotų klinikinių tyrimų jungtiniais duomenimis, dalyvavo 17 412 OA arba RA sergančių pacientų, kurie buvo gydyti etorikoksibu (60 mg ar 90 mg doze) vidutiniškai maždaug 18 mėnesių. Šios programos detalės ir jos metu gauti saugumo duomenys pateikti 5.1 skyriuje.

Šie nepageidaujami reiškiniai dažniau negu vartojusiems placebo pasireiškė per klinikinius tyrimus OA, RA, lėtiniu nugaros skausmu ar ankiloziniu spondilitu sergantiesiems, kurie iki 12 savaičių vartojo etorikoksibą po 30 mg, 60 mg arba 90 mg, arba MEDAL Programos klinikinių tyrimų metu, arba vaistui patekus į rinką:

*(Labai dažni ( $\geq 1/10$ ); dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ); nedažni (nuo  $\geq 1/1000$  iki  $< 1/100$ ); reti (nuo  $\geq 1/10000$  iki  $< 1/1000$ ); labai reti (nuo  $< 1/10000$ ), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis)).*

***Infekcijos ir infestacijos:***

*Nedažni:* gastroenteritas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, šlapimo takų infekcija.

***Imuninės sistemos sutrikimai:***

*Labai reti:* padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant angioedemą, anafilaksines ir (arba) anafilaktoidines reakcijas, įskaitant šoką.

***Metabolizmo ir mitybos sutrikimai:***

*Dažni:* edema ir (arba) skysčių susilaikymas.

*Nedažni:* padidėjęs apetitas ar apetito praradimas, padidėjęs svoris.

***Psichikos sutrikimai:***

*Nedažni:* nerimas, depresija, sumažėjęs proto aštrumas.

*Labai reti:* sumišimas, haliucinacijos.

***Nervų sistemos sutrikimai:***

*Dažni:* galvos svaigimas, galvos skausmas.

*Nedažni:* disgeuzija, nemiga, parestezija ir (arba) hipoestezija, mieguistumas.

***Akių sutrikimai:***

*Nedažni:* miglotas matymas, konjunktyvitas.

***Ausų ir labirintų sutrikimai:***

*Nedažni:* spengimas ausyse, galvos sukimasis.

***Širdies sutrikimai:***

*Dažni:* palpitacijos.

*Nedažni:* prieširdžių virpėjimas, stazinis širdies nepakankamumas, nespecifiniai EKG pokyčiai, miokardo infarktas\*.

***Kraujagyslių sutrikimai:***

*Dažni:* hipertenzija.

*Nedažni:* karščio pylimas, insultas\*, praeinantis galvos smegenų išemijos priepuolis.

*Labai reti:* hipertenzinė krizė.

***Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai:***

*Nedažni:* kosulys, dusulys, kraujavimas iš nosies.

*Labai reti:* bronchų spazmas.

---

\* Remiantis ilgalaikių placebo ir aktyviu vaistu kontroliuojamų klinikinių tyrimų duomenimis, vartojant selektyvius COX-2 inhibitorius padidėja sunkių trombozinių arterijų reiškinų, įskaitant miokardo infarktą ir insultą, rizika. Remiantis turimais duomenimis, manoma, kad tokių reiškinų absoliučios rizikos padidėjimas nėra didesnis kaip 1% per metus (nedažni atvejai).

**Virškinimo trakto sutrikimai:**

*Dažni:* virškinimo trakto sutrikimai (pvz., pilvo skausmas, vidurių pūtimas, rėmuo), viduriavimas, dispepsija, diskomfortas epigastriume, pykinimas.

*Nedažni:* pilvo tempimas, atsirūgimas rūgštimi, žarnyno motorikos pokyčiai, vidurių užkietėjimas, burnos sausmė, gastroduodeninė opa, dirgliosios žarnos sindromas, ezofagitas, burnos opa, vėmimas, gastritas.

*Labai reti:* pepsinės opos, įskaitant skrandžio ir žarnų perforaciją bei kraujavimą (daugiausia senyviems pacientams).

**Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai:**

*Labai reti:* hepatitas.

**Odos ir poodinio audinio sutrikimai:**

*Dažni:* ekchimozė.

*Nedažni:* veido tinimas, niežėjimas, bėrimas.

*Labai reti:* dilgėlinė, Stevens-Johnson sindromas, toksinė epidermio nekrolizė.

**Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai:**

*Nedažni:* raumenų mėšlungis ir (arba) spazmas, kaulų ir raumenų skausmas ir (arba) sąstingis.

**Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai:**

*Nedažni:* proteinurija.

*Labai reti:* inkstų nepakankamumas, dažniausiai grįžtamas nutraukus gydymą (žr. 4.4 skyrių).

**Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai:**

*Dažni:* astenija ir (arba) nuovargis, gripozinis sindromas.

*Nedažni:* krūtinės skausmas.

**Tyrimai:**

*Dažni:* padidėjęs ALT aktyvumas, padidėjęs AST aktyvumas.

*Nedažni:* padaugėję liekamojo azoto, padidėjęs kreatinfosfokinazės aktyvumas, sumažėjęs hematokritas, sumažėję hemoglobino, hiperkalemija, sumažėję leukocitų, sumažėję trombocitų, padaugėję kreatinino serume, padaugėję šlapimo rūgštis.

*Reti:* sumažėjęs natrio kiekis kraujyje.

Apie šiuos sunkius nepageidaujamus reiškinius pranešta vartojusiems NVNU ir jų negalima paneigti vartojusiems etorikoksibą: nefrotoksiškumas, įskaitant intersticinį nefritą ir nefrozinį sindromą, hepatotoksiškumas, įskaitant kepenų nepakankamumą, gelta ir pankreatitas.

## 4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų metu, paskyrus vienkartinės etorikoksibo dozes iki 500 mg ir daugkartines dozes iki 150 mg per parą 21 dieną, reikšmingo toksinio poveikio nebuvo. Gauta pranešimų apie etorikoksibo ūmaus perdozavimo atvejus, nors daugumoje jų nepageidaujamų pojūčių nepastebėta. Dažniausiai stebėti nepageidaujami pojūčiai atitiko žinomas etorikoksibo saugumo savybes (pvz., nepageidaujami virškinimo trakto, širdies ar inkstų reiškiniai).

Perdozavus tikslinga taikyti įprastines bendrąsias gydymo priemones, pavyzdžiui, šalinti nerezorbuotą medžiagą iš VT, pacientą atidžiai stebėti ir prireikus skirti palaikomąjį gydymą.

Hemodializės metu etorikoksibas nepasišalina. Nežinoma, ar jis pasišalina atliekant peritoninę dializę.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešūždegiminiai ir priešreumatiniai preparatai, nesteroidiniai, koksibai, ATC kodas – MO1 AH05

#### Veikimo mechanizmas

Geriamasis etorikoksibas, kai vartojamos gydamosios dozės, yra selektyvus ciklooksigenazės-2 (COX-2) inhibitorius.

Klinikinės farmakologijos tyrimų metu <ARCOXIA>, priklausomai nuo dozės, slopino COX-2, bet neslopino COX-1 vartojant dozes iki 150 mg per parą. Etorikoksibas neslopino skrandžio prostaglandinų sintezės ir neveikė trombocitų funkcijos.

Ciklooksigenazė atsakinga už prostaglandinų gamybą. Nustatytos dvi ciklooksigenazės izoformos – COX-1 ir COX-2. Įrodyta, kad COX-2 izoformą indukuoja prouždegiminis stimulus, ir pirmiausia ji atsakinga už prostanoidinių skausmo, uždegimo ir karščiavimo mediatorių sintezę. Be to, COX-2 dalyvauja ovuliacijoje, implantacijoje ir arterinio latako (*ductus arteriosus*) užsidaryme, inkstų funkcijos reguliavime ir centrinės nervų sistemos funkcijose (karščiavimo indukcija, skausmo suvokimas ir pažinimo funkcija). Ji taip pat gali dalyvauti opų gijime. COX-2 nustatyta audinyje aplink skrandžio opas žmonėms, bet tiesioginis jos ryšys su opų gijimu nenustatytas.

#### Veiksmingumas

Osteoartritu (OA) sergantiems pacientams vartojant 60 mg etorikoksibo vieną kartą per parą, žymiai sumažėjo skausmas ir pagerėjo paciento ligos būklės vertinimas. Teigiamas poveikis pasireiškė jau antrąją gydymo dieną ir išliko 52 savaites. Per daugiau kaip 12 savaičių trukusį tyrimų periodą nustatyta, kad 30 mg etorikoksibo vieną kartą per parą veiksmingumas buvo didesnis negu placebo (vertinant panašiai kaip ir aukščiau paminėtuose tyrimuose). Dozės veikimo diapazono tyrimo metu nustatyta, kad vartojant 60 mg pagerėjimas buvo reikšmingai didesnis visų 3 pirminių tyrimo tikslų atveju per 6 gydymo savaites, palyginti su 30 mg. 30 mg dozės poveikis rankų osteoartritui netirtas.

Reumatoidiniu artritu (RA) sergantiems pacientams vartojant etorikoksibą patikimai pagerėjo skausmo, uždegimo ir judrumo rodikliai. Teigiamas poveikis išliko per daugiau kaip 12 savaičių trukusį tyrimų periodą.

Per aštuonias dienas etorikoksibas, vartojamas po 120 mg vieną kartą per parą, sumažino sąnarių skausmą ir uždegimą pacientams, kenčiantiems dėl vidutinio ir stipraus skausmo ūminio podagrinio artrito priepuolio metu, panašiai kaip indometacinas, vartojamas po 50 mg tris kartus parą. Skausmas sumažėjo jau po 4 valandų pradėjus gydyti.

Ankiloziniu spondilitu sergantiems pacientams, vartojusiems po 90 mg etorikoksibo vieną kartą per parą, reikšmingai pagerėjo nugaros skausmas, uždegimas, sustingimas ir funkcija. Etorikoksibo teigiamas klinikinis poveikis buvo pastebimas greičiau kaip per dvi paras nuo gydymo pradžios ir išlaikomas visą 52 savaičių gydymo laikotarpį.

Tyrimuose, kurių specifinis tikslas buvo išmatuoti etorikoksibo veikimo pradžią, ji buvo po 24 minučių nuo vaisto pavartojimo.

#### Saugumas

Daugiatautė ilgalaikė artrito gydymo etorikoksibu ir diklofenaku programa (*Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) program*) (toliau – MEDAL)

MEDAL programa buvo prospektyviai sudaryta iš Saugumo širdies ir kraujagyslių sistemai baigčių nustatymo programos (*Cardiovascular (CV) Safety Outcomes Program*), kurioje sukaupti trijų atsitiktinių imčių, dvigubai aklių, aktyviu komparatoriumi kontroliuotų klinikinių tyrimų duomenys, ir klinikinių tyrimų MEDAL, EDGE II ir EDGE.

MEDAL klinikinis tyrimas buvo varomasis tyrimo tikslas Širdies ir kraujagyslių sistemos baigčių klinikiniame tyrime (*CV Outcomes study*), kuriame dalyvavo 17 804 OA ir 5 700 RA sergančių pacientų, gydytų 60 mg (OA) arba 90 mg (OA ir RA) etorikoksibo arba 150 mg diklofenako paros doze vidutiniškai 20,3 mėnesio (ilgiausiai 42,3 mėnesio, mediana 21,3 mėnesio). Šiame tyrime buvo registruojami tik sunkūs nepageidaujami reiškiniai ir gydymo nutraukimai dėl bet kokio nepageidaujamo reiškinio.

Klinikiniuose tyrimuose EDGE ir EDGE II buvo palygintas etorikoksibo ir diklofenako toleravimas virškinimo trakte. Tyrime EDGE dalyvavo 7 111 OA sergančių pacientų, gydytų 90 mg etorikoksibo paros doze (1,5 karto didesne doze, negu rekomenduojama OA gydymui) arba 150 mg diklofenako paros doze vidutiniškai 9,1 mėnesio (ilgiausiai 16,6 mėnesio, mediana 11,4 mėnesio). Tyrime EDGE II dalyvavo 4 086 RA sergančių pacientų, gydytų 90 mg etorikoksibo paros doze arba 150 mg diklofenako paros doze vidutiniškai 19,2 mėnesio (ilgiausiai 33,1 mėnesio, mediana 24 mėnesiai).

Kaupiamąjoje MEDAL programoje 34 701 OA arba RA sergantis pacientas buvo gydytas vidutiniškai 17,9 mėnesio (ilgiausiai 42,3 mėnesio, mediana 16,3 mėnesio), o maždaug 12 800 pacientų buvo gydomi ilgiau kaip 24 mėnesius. Į programą įtraukti pacientai prieš pradėdami tyrimą jau turėjo įvairiausių virškinimo trakto bei širdies ir kraujagyslių sistemos rizikos faktorių. Pacientai, neseniai sirgę miokardo infarktu, operuoti dėl vainikinių arterijų šuntavimo ar perkutaninės intervencijos į vainikines arterijas likus mažiau kaip 6 mėnesiams iki įtraukimo į tyrimą, buvo atmesti. Šių tyrimų metu buvo leista vartoti skrandį apsaugančius vaistinius preparatus ar mažas aspirino dozes.

#### Bendrasis saugumas

Tarp etorikoksibo ir diklofenako, lyginant pagal širdies ir kraujagyslių sistemos trombozinių reiškinų dažnį, reikšmingo skirtumo nebuvo. Vartojant etorikoksibą buvo dažniau stebėti nepageidaujami širdies ir inkstų reiškiniai, negu vartojant diklofenaką, šie poveikiai priklausė nuo dozės (konkrečius rezultatus žiūrėkite toliau). Nepageidaujami virškinimo trakto ir kepenų reiškiniai reikšmingai dažniau stebėti vartojusiems diklofenaką, negu etorikoksibą. Klinikinių tyrimų EDGE ir EDGE II metu stebėtas nepageidaujamų pojūčių dažnis ir MEDAL klinikinio tyrimo metu sunkiais laikytų arba gydymo nutraukimą sąlygojusiu nepageidaujamų pojūčių dažnis buvo didesnis vartojusiems etorikoksibą, lyginant su vartojusiais diklofenaką.

#### Širdies ir kraujagyslių sistemos saugumo rezultatai

Patvirtintų sunkių nepageidaujamų širdies ir kraujagyslių sistemos trombozinių reiškinų dėl etorikoksibo ir diklofenako (susidedančių iš širdies, smegenų kraujagyslių ir periferinių kraujagyslių nepageidaujamų reiškinų) dažniai buvo panašūs, apibendrinti duomenys pateikti lentelėje žemiau. Statistiškai reikšmingo trombozinių reiškinų dažnių skirtumo tarp etorikoksibo ir diklofenako visuose analizuotuose pogrupiuose, įskaitant pacientų kategorijas pagal riziką širdies ir kraujagyslių sistemai, buvusiai prieš pradėdami tyrimą, nebuvo. Vertinamos atskirai, patvirtintų širdies ir kraujagyslių sistemos sunkių nepageidaujamų trombozinių reiškinų, lyginant 60 mg ar 90 mg etorikoksibo dozės vartojimą su 150 mg diklofenako dozės vartojimu, santykinės rizikos buvo panašios.

<b>1 lentelė: Patvirtintų trombozinių CV reiškinių dažnis (Kaupiamoji MEDAL programa)</b>			
	<b>Etorikoksibas (N = 16 819) 25 836 pacientų metai</b>	<b>Diklofenakas (N = 16 483) 24 766 pacientų metai</b>	<b>Tarp gydymo lyginamųjų grupių</b>
	<b>Dažnis<sup>†</sup> (95 % PI)</b>	<b>Dažnis<sup>†</sup> (95 % PI)</b>	<b>Santykinė rizika (95 % PI)</b>
Patvirtinti širdies ir kraujagyslių sistemos sunkūs nepageidaujami tromboziniai reiškiniai			
Pagal protokolą	1,24 (1,11; 1,38)	1,30 (1,17; 1,45)	0,95 (0,81; 1,11)
<i>Intent-to-treat</i>	1,25 (1,14; 1,36)	1,19 (1,08; 1,30)	1,05 (0,93; 1,19)
Patvirtinti širdies reiškiniai			
Pagal protokolą	0,71 (0,61; 0,82)	0,78 (0,68; 0,90)	0,90 (0,74; 1,10)
<i>Intent-to-treat</i>	0,69 (0,61; 0,78)	0,70 (0,62; 0,79)	0,99 (0,84; 1,17)
Patvirtinti galvos smegenų kraujagyslių reiškiniai			
Pagal protokolą	0,34 (0,28; 0,42)	0,32 (0,25; 0,40)	1,08 (0,80; 1,46)
<i>Intent-to-treat</i>	0,33 (0,28; 0,39)	0,29 (0,24; 0,35)	1,12 (0,87; 1,44)
Patvirtinti periferinių kraujagyslių reiškiniai			
Pagal protokolą	0,20 (0,15; 0,27)	0,22 (0,17; 0,29)	0,92 (0,63; 1,35)
<i>Intent-to-treat</i>	0,24 (0,20; 0,30)	0,23 (0,18; 0,28)	1,08 (0,81; 1,44)
<sup>†</sup> reiškinių per 100 pacientų metų; PI = pasiklautinasis intervalas N = bendras pacientų, įtrauktų į populiaciją “pagal protokolą”, skaičius  Pagal protokolą: visi reiškiniai, pastebėti gydant tyrimo metu arba per 14 dienų po gydymo nutraukimo (atmetus pacientus, kurie suvartojo mažiau kaip 75 % jiems skirtą tiriamojo vaisto arba ilgiau kaip 10 % tyrimo laiko vartojo kitų NVNU, nei tiriamieji).  <i>Intent-to-treat</i> : visi iki tyrimo pabaigos patvirtinti reiškiniai (įskaitant pacientams, kurie nutraukus tiriamąjį gydymą galimai buvo paveikti kitų, nei tiriamieji vaistiniai preparatai, intervencijų). Iš viso buvo randomizuota 17 412 pacientų etorikoksibo grupėje ir 17 289 pacientai diklofenako grupėje.			

Mirtingumas dėl širdies ir kraujagyslių sistemos priežasčių, kaip ir bendrasis mirtingumas, etorikoksibo ir diklofenako gydymo grupėse buvo panašus.

#### Širdies ir inkstų reiškiniai

Maždaug 50 % pacientų, įtrauktų į MEDAL klinikinį tyrimą, prieš pradėdami jį buvo sirgę arterine hipertenzija. Klinikinio tyrimo metu, gydymo nutraukimo dėl su padidėjusiu kraujospūdžiu susijusių nepageidaujimų reiškinių dažnumas buvo statistiškai reikšmingai dažnesnis etorikoksibo grupėje, lyginant su diklofenako grupe. Nauji stazinio širdies nepakankamumo nepageidaujami reiškiniai (gydymo nutraukimai ir sunkūs reiškiniai), vartojant 60 mg etorikoksibo dozę ar 150 mg diklofenako dozę, pasireiškė panašiai dažnai, bet buvo dažnesni vartojusiems 90 mg etorikoksibo dozę, lyginant su 150 mg diklofenako doze (statistiškai reikšminga MEDAL OA kohortoje palyginus 90 mg etorikoksibo dozės ir 150 mg diklofenako dozės vartojimą). Patvirtintų naujų stazinio širdies nepakankamumo nepageidaujimų reiškinių, kurie buvo sunkūs ir dėl jų reikėjo pacientą hospitalizuoti arba kreiptis į skubios pagalbos skyrių, dažnumas buvo nereikšmingai didesnis vartojusiems etorikoksibą, negu vartojusiems 150 mg diklofenako dozę, ir tai priklausė nuo dozės. Gydymą nutraukti dėl su edema susijusių nepageidaujimų reiškinių reikėjo dažniau vartojusiems etorikoksibą, negu vartojusiems 150 mg diklofenako dozę, šis poveikis priklausė nuo dozės (statistiškai reikšminga vartojusiems 90 mg, bet ne 60 mg etorikoksibo dozę).

Širdies ir inkstų reiškinių rezultatai, gauti tyrimų EDGE ir EDGE II metu, atitiko aprašytuosius MEDAL klinikiniame tyrimo.

Atskirų MEDAL programos klinikinių tyrimų metu vartojant 60 mg ar 90 mg etorikoksibo dozę, absoliutusias nutraukimo dažnumas bet kurioje gydymo grupėje buvo iki 2,6 % dėl hipertenzijos, iki 1,9 % dėl edemos ir iki 1,1 % dėl stazinio širdies nepakankamumo, gydymą nutraukti reikėdavo dažniau vartojusiems 90 mg etorikoksibo dozę, negu vartojusiems 60 mg dozę.

#### MEDAL programos toleravimo virškinimo trakto rezultatai

Gydymo nutraukimo dėl bet kokių klinikinių virškinimo trakto nepageidaujamų reiškinių, pvz., nevirškinimo, pilvo skausmų, opų, dažnis buvo reikšmingai mažesnis kiekviename iš trijų MEDAL programos klinikinių tyrimų etorikoksibo grupėse, lyginant su diklofenako grupėmis. Gydymo nutraukimo dėl nepageidaujamų klinikinių virškinimo trakto reiškinių dažnis per vieną šimtą paciento metų viso klinikinio tyrimo metu buvo: 3,23 dėl etorikoksibo ir 4,96 dėl diklofenako MEDAL klinikinio tyrimo metu, 9,12 dėl etorikoksibo ir 12,28 dėl diklofenako EDGE klinikinio tyrimo metu ir 3,71 dėl etorikoksibo ir 4,81 dėl diklofenako EDGE II klinikinio tyrimo metu.

#### MEDAL programos saugumo virškinimo traktui rezultatai

Visi viršutinės virškinimo trakto dalies nepageidaujami reiškiniai buvo apibūdinti kaip perforacijos, opos ir kraujavimai. Iš visų viršutinės virškinimo trakto dalies nepageidaujamų reiškinių išskirtas komplikuočių poaibis, į kurį buvo įtrauktos perforacijos, obstrukcijos ir komplikavęsi kraujavimai. Viršutinės virškinimo trakto dalies nepageidaujamų nekomplikuotų reiškinių poaibyje buvo įtraukti kraujavimai be komplikacijų ir opos be komplikacijų. Visų viršutinės virškinimo trakto dalies nepageidaujamų reiškinių reikšmingai mažiau stebėta dėl etorikoksibo, negu dėl diklofenako. Tarp etorikoksibo ir diklofenako sukeltų komplikuočių reiškinių dažnių reikšmingo skirtumo nebuvo. Viršutinės virškinimo trakto dalies kraujavimo reiškinių (sudėjus komplikuotus ir nekomplikuotus) poaibyje reikšmingo skirtumo tarp etorikoksibo ir diklofenako nebuvo. Etorikoksibo nauda, lyginant su diklofenaku, viršutinei virškinimo trakto daliai nebuvo statistiškai reikšminga pacientams, kartu vartojusiems mažą aspirino dozę (maždaug 33 % pacientų).

Patvirtintų komplikuočių ir nekomplikuotų viršutinės virškinimo trakto dalies nepageidaujamų reiškinių (perforacijų, opų ir kraujavimų (POK)) dažniai per vieną šimtą paciento metų buvo 0,67 (95 % PI 0,57; 0,77) dėl etorikoksibo ir 0,97 (95 % PI 0,85; 1,10) dėl diklofenako, sąlygojantys 0,69 (95 % PI 0,57; 0,83) santykinę riziką.

Buvo vertintas patvirtintų viršutinės virškinimo trakto dalies nepageidaujamų reiškinių dažnis senyviems pacientams ir pastebėta, kad reiškinių dažnis per vieną šimtą paciento metų labiausiai sumažėja 75 metų ir vyresniems pacientams ir yra 1,35 (95 % PI 0,94; 1,87) dėl etorikoksibo bei 2,78 (95 % PI 2,14; 3,56) dėl diklofenako.

Patvirtintų apatinės virškinimo trakto dalies nepageidaujamų klinikinių reiškinių (plonojo arba storąjo žarnyno perforacija, obstrukcija arba kraujavimas (POK)) dažniai tarp etorikoksibo ir diklofenako grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė.

#### MEDAL programos Kepenų saugumo rezultatai

Etorikoksibas buvo susijęs su statistiškai reikšmingai mažesniu gydymo nutraukimo dėl nepageidaujamų su kepenimis susijusių nepageidaujamų pojūčių dažniu, lyginant su diklofenaku. Kaupiamąjoje MEDAL programoje 0,3 % etorikoksibą vartojusių pacientų ir 2,7 % diklofenaką vartojusių pacientų dėl su kepenimis susijusių nepageidaujamų pojūčių gydymą nutraukė. Dažnis per vieną šimtą paciento metų buvo 0,22 dėl etorikoksibo ir 1,84 dėl diklofenako (p dydis < 0,001 etorikoksibui, lyginant su diklofenaku). Vis dėlto dauguma nepageidaujamų pojūčių dėl kepenų MEDAL programos metu buvo nesunkūs.

#### Papildomi saugumo dėl širdies ir kraujagyslių sistemos trombozių duomenys

Apie 3100 pacientų 12 savaitių ir ilgiau buvo gydyti  $\geq$  60 mg etorikoksibo doze per parą. Pastebimo patvirtintų sunkių trombozinių širdies ir kraujagyslių reiškinių dažnio skirtumo pacientams, vartojusiems  $\geq$  60 mg etorikoksibo, placebą arba ne naprokseno NVNU nebuvo. Vis dėlto šių reiškinių dažnis buvo didesnis pacientams, vartojusiems etorikoksibą, lyginant su pacientais, vartojusiais 500 mg naprokseno du kartus per parą dozę. COX-1 slopinančių NVNU ir COX-2

selektyvių inhibitorių antitrombocitinio aktyvumo skirtumas gali būti kliniškai reikšmingas pacientams, kuriems yra tromboembolinių apraiškų rizika. Selektyvūs COX-2 inhibitoriai mažina sisteminio (ir todėl galimai endotelio) prostaciklino susidarymą, neveikdami trombocitų tromboksano. Šių pastebėjimų klinikinė reikšmė nenustatyta.

#### Papildomi saugumo virškinimo traktui duomenys

Per du 12 savaičių dvigubai aklus endoskopinius tyrimus, gastroduodeninių išopėjimų kumuliacinis dažnis buvo žymiai mažesnis pacientams, gydytiems 120 mg etorikoksibo vieną kartą per parą, lyginant su pacientais, gydytais arba 500 mg naprokseno du kartus per parą, arba 800 mg ibuprofeno tris kartus per parą. Vartojant etorikoksibą, buvo daugiau išopėjimų negu vartojant placebo.

#### Senyvu pacientų inkstų funkcijos tyrimas

Randomizuoto, dvigubai aklo, placebo kontroliuojamo paralelinių grupių tyrimo metu buvo įvertintas etorikoksibo (90 mg), celekoksibo (200 mg du kartus per parą), naprokseno (500 mg du kartus per parą) ir placebo poveikis natrio išsiskyrimui su šlapimu, kraujospūdžiui ir kitiems inkstų funkcijos rodikliams. Šių preparatų buvo skirta 15 dienų 60 – 85 metų pacientams, kurie laikėsi 200 mEq per parą natrio dietos. Etorikoksibas, celekoksibas ir naproksenas, vartojami ilgiau kaip 2 savaites, panašiai veikė natrio išsiskyrimą su šlapimu. Visi aktyvūs lyginamieji vaistai padidino sistolinį kraujospūdį lyginant su placebo. Tačiau etorikoksibas 14-ąją dieną statistiškai reikšmingai padidino kraujospūdį lyginant su celekoksibu ir naproksenu (vidutinis pokytis nuo pradinio sistolinio kraujospūdžio: vartojant etorikoksibą – 7,7 mmHg, celekoksibą – 2,4 mmHg, naprokseną – 3,6 mmHg).

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

### *Absorbcija*

Išgertas etorikoksibas absorbuojamas gerai. Absoliutus biologinis įsisavinimas yra apie 100 %. Vartojant 120 mg dozę vieną kartą per parą ir susidarius pusiausvyrinei koncentracijai, didžiausia koncentracija plazmoje (geometrinis vidurkis  $C_{max}=3,6 \mu\text{g/ml}$ ) stebėta praėjus maždaug 1 valandai ( $T_{max}$ ), kai vaistą vartojo nevalgę suaugusieji. Ploto po koncentracijos kreive geometrinis vidurkis ( $PPK_{0-24h}$ ) buvo  $37,8 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ . Etorikoksibo klinikinių dozių farmakokinetika yra tiesinė.

Riebus maistas neturėjo įtakos etorikoksibo 120 mg dozės rezorbcijos apimčiai, tačiau turėjo įtakos rezorbcijos greičiui –  $C_{max}$  sumažėjo 36% ir  $T_{max}$  padidėjo 2 val. Manoma, kad šie duomenys kliniškai nereikšmingi. Klinikinių tyrimų metu šis vaistas buvo vartojamas neatsižvelgiant į maistą.

### *Pasiskirstymas*

Apie 92% etorikoksibo susijungia su plazmos baltymais, kai koncentracija yra nuo 0,05 iki 5  $\mu\text{g/ml}$ . Susidarius pusiausvyrinei būklei pasiskirstymo tūris ( $V_{dss}$ ) žmonėms buvo apie 120 l.

Etorikoksibo praeina pro žiurkių ir triušių placentos barjerą bei žiurkių hematoencefalinį barjerą.

### *Metabolizmas*

Etorikoksibas gerai metabolizuojamas, < 1% nepakitusio vaisto aptinkama šlapime. Pagrindinis metabolizmo būdas yra CYP fermentams katalizuojant susidarantis 6'-hidroksimetilo derivatas. Atrodo, kad CYP3A4 prisideda prie etorikoksibo metabolizmo *in vivo*. *In vitro* tyrimai rodo, kad CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 ir CYP2C19 taip pat gali katalizuoti pagrindinį metabolizmo būdą, bet jų kiekybinis vaidmuo *in vivo* netirtas.

Žmogaus organizme nustatyti penki metabolitai. Pagrindinis etorikoksibo metabolitas yra 6'-karboksilo rūgšties derivatas, susidarantis toliau oksiduojantis 6'-hidroksimetilo derivatui. Šių pagrindinių metabolitų ciklooksigenazę slopinančio poveikio nebuvo galima nustatyti arba jie buvo labai silpni COX-2 inhibitoriai. Nė vienas iš šių metabolitų neslopino COX-1.

### *Eliminacija*



Sveikiems asmenims į veną paskyrus 25 mg radioaktyviai žymėto etorikoksibo, 70% radioaktyvumo aptikta šlapime ir 20% – išmatose, daugiausia metabolitų pavidalu. Mažiau kaip 2% aptikta nepakitusio vaisto pavidalu.

Etorikoksibo eliminacija vyksta beveik vien tik metabolizuojant ir paskui išsiskiriant pro inkstus. Pusiausvyrinė koncentracija susidaro po septynių parų vartojant po 120 mg vaisto kartą per parą, akumuliacijos santykis yra apie 2, o tai atitinka 22 valandų akumuliacijos pusperiodį. Nustatyta, kad, paskyrus 25 mg į veną dozę, plazmos klirensas yra apie 50 ml/min.

#### *Pacientų grupės*

*Senyvi žmonės.* Senyvų (65 metų ir vyresnių) žmonių farmakokinetika yra panaši kaip jaunų.

*Lytis.* Vyrams ir moterims etorikoksibo farmakokinetika yra panaši.

*Kepenų nepakankamumas.* Pacientams, kuriems yra lengvas kepenų nepakankamumas (*Child-Pugh* rodiklis 5-6), vartojusiems 60 mg etorikoksibo vieną kartą per parą, PPK buvo maždaug 16% didesnis negu taip pat gydytiems sveikiesiems. Pacientams, kuriems buvo vidutinio sunkumo kepenų nepakankamumas (*Child-Pugh* rodiklis 7-9), vartojusiems po 60 mg etorikoksibo **kas antrą dieną**, vidutinis PPK buvo panašus kaip sveikųjų, vartojusių po 60 mg etorikoksibo kasdien. Šioje populiacijoje 30 mg etorikoksibo vieną kartą per parą dozė netirta. Nėra klinikinių ir farmakokinetikos duomenų apie pacientus, kuriems yra sunkus kepenų nepakankamumas (*Child-Pugh* rodiklis  $\geq 10$ ). (Žr. 4.2 ir 4.3 skyrius.)

*Inkstų nepakankamumas.* Sirgusiųjų vidutinio sunkumo ir sunkiu inkstų nepakankamumu bei hemodializuojamųjų dėl terminalinės inkstų ligos ir sveikųjų vienkartinės 120 mg etorikoksibo dozės farmakokinetika buvo panaši. Hemodializė mažai veikė eliminaciją (dializės klirensas – maždaug 50 ml/min). (Žr. 4.3 ir 4.4 skyrius.)

*Vaikai.* Vaikams (iki 12 metų) etorikoksibo farmakokinetika netirta.

Per farmakokinetikos tyrimą (N=16) paauglių (nuo 12 iki 17 metų), svėrusių nuo 40 kg iki 60 kg ir vartojusių etorikoksibo po 60 mg vieną kartą per parą, taip pat > 60 kg svėrusių ir vartojusių etorikoksibo po 90 mg vieną kartą per parą, farmakokinetika buvo panaši kaip suaugusiųjų, vartojusių po 90 mg etorikoksibo vieną kartą per parą. Neištirta, ar vaikams etorikoksibą saugu ir efektyvu vartoti. (Žr. 4.2 skyriaus poskyrį “*Vartojimas vaikams*”).

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Ikiklinikinių tyrimų metu įrodyta, kad etorikoksibas nėra genotoksiškas. Pelėms etorikoksibas nebuvo karcinogeniškas. Žiurkėms maždaug dvejus metus duodant daugiau kaip du kartus didesnes paros dozes negu žmogui [90 mg], vertinant sisteminį poveikį, atsirado hepatoceliulinių ir skydliaukės folikulinių ląstelių adenomų. Šios rūšies navikai yra specifinė rūšiai kepenų CYP fermentų indukcijos pasekmė žiurkėms. Nenustatyta, kad etorikoksibas sužadina žmogaus kepenų CYP3A fermentą.

Žiurkėms etorikoksibo toksiškumas virškinimo traktui didėjo didinant dozę ir sisteminio poveikio laiką. 14 savaičių toksiškumo tyrime etorikoksibas sukėlė virškinimo trakto opų, kai sisteminis poveikis buvo didesnis negu žmonėms vartojant gydomasias dozes. 53 ir 106 savaičių toksiškumo tyrime virškinimo trakto opų pasitaikė, kai sisteminis poveikis buvo panašus kaip žmonėms vartojant gydomasias dozes. Šunims inkstų ir virškinimo trakto anomalijų buvo stebima esant dideliame sisteminiame poveikiui.

Žiurkių reprodukcijos tyrimų metu, kai buvo skiriamos 15 mg/kg per parą dozės (maždaug 1,5 karto didesnės negu rekomenduojama žmogui dozė [90 mg] ir vertinamas sisteminis poveikis) nestebėta raidos anomalijų. Triušiams nepastebėta su gydymu susijusių vaisiaus išorinių arba skeleto sklaidos sutrikimų. Triušiams, kuriems buvo duodama etorikoksibo, nedažnai buvo su doze nesusijusių širdies

ir kraujagyslių sklaidos sutrikimų. Jų ryšys su gydymu nenustatytas. Žiurkėms ir triušiams nestebėta poveikio embrionui ir (arba) vaisiui, kai sisteminis poveikis buvo lygus arba mažesnis negu žmonėms vartojant kasdieninę dozę [90 mg]. Tačiau sumažėjo embrionų ir (arba) vaisių išgyvenamumas, kai sisteminis poveikis buvo 1,5 karto ir dar didesnis negu žmonėms. (Žr. 4.3 ir 4.6 skyrius)

Etorikoksibo išsiskiria su žindančių žiurkių pienu du kartus daugiau negu jo koncentracija plazmoje. Sumažėjo jauniklių kūno masė, kai jie buvo maitinami patelių, gaunančių etorikoksibą, pienu.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

*Tabletės šerdis:*

Bevandenis kalcio vandenilio fosfatas

Natrio kroskarmeliozė

Magnio stearatas

Mikrokristalinė celiuliozė

*Tabletės dangalas:*

Karnaubos vaškas

Laktozės monohidratas

Hipromeliozė

Titano dioksidas (E171)

Triacetinas

30 mg, 60 mg ir 120 mg tablečių sudėtyje taip pat yra indigo karmino (E132) ir geltonojo geležies oksido (E172).

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtinai.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Buteliukai – Pakuotę laikyti sandarią, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Lizdinės plokštelės – Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

### **6.5 Pakuotė ir jos turinys**

*30 mg*

Pakuotėje yra 7 ir 28 tabletės aliuminio/aliuminio lizdinėse plokštelėse.

*60 mg, 90 mg ir 120 mg*

Pakuotėje yra 2, 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 98 arba 100 tablečių aliuminio/aliuminio lizdinėse plokštelėse.

Pakuotėje yra 50 arba 100 tablečių aliuminio/aliuminio (vienadozėse) lizdinėse plokštelėse.

Baltame apvaliame HDPE buteliuke su baltu polipropileno dangteliu yra 30 tablečių ir dvi 1 gramo sausiklio talpyklės arba 90 tablečių ir viena 1 gramo sausiklio talpyklė.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

## **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Specialių reikalavimų nėra.

## **7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS**

[Žr. I priedą – *Pildyti savo šalies kalba*]

{Pavadinimas ir adresas}

{Tel.}

{Faksas}

{el. paštas}

## **8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

[*Pildyti savo šalies kalba*]

## **9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA**

[*Pildyti savo šalies kalba*]

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

[*Pildyti savo šalies kalba*]

## **ŽENKLINIMAS**

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

### KARTONO DĖŽUTĖ

#### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

<ARCOXIA (žr. 1 priedą)> 30 mg plėvele dengtos tabletės  
<ARCOXIA (žr. 1 priedą)> 60 mg plėvele dengtos tabletės  
<ARCOXIA (žr. 1 priedą)> 90 mg plėvele dengtos tabletės  
<ARCOXIA (žr. 1 priedą)> 120 mg plėvele dengtos tabletės  
[Žr. I priedą – Pildyti savo šalies kalba]

Etorikoksibas

#### 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje tabletėje yra 30 mg etorikoksibo.  
Vienoje tabletėje yra 60 mg etorikoksibo.  
Vienoje tabletėje yra 90 mg etorikoksibo.  
Vienoje tabletėje yra 120 mg etorikoksibo.

#### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Laktozė (daugiau informacijos žr. pakuotės lapelį).

#### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

##### **30 mg**

7 plėvele dengtos tabletės  
28 plėvele dengtos tabletės

##### **60 mg – 90 mg – 120 mg**

2 plėvele dengtos tabletės  
5 plėvele dengtos tabletės  
7 plėvele dengtos tabletės  
10 plėvele dengtų tablečių  
14 plėvele dengtų tablečių  
20 plėvele dengtų tablečių  
28 plėvele dengtos tabletės  
30 plėvele dengtų tablečių  
50 plėvele dengtų tablečių  
84 plėvele dengtos tabletės  
98 plėvele dengtos tabletės  
100 plėvele dengtų tablečių  
50 plėvele dengtų tablečių (vienadozės)  
100 plėvele dengtų tablečių (vienadozės)  
30 plėvele dengtų tablečių (HDPE buteliukai)  
90 plėvele dengtų tablečių (HDPE buteliukai)

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Vartoti per burną.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS****Buteliukai**

Laikyti pakuotę sandariai, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

**Lizdinės plokštelės**

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

[Žr. 1 priedą – Pildyti savo šalies kalba]

{Pavadinimas ir adresas}

<{Tel.}>

<{Faksas}>

<{el. paštas}>

**12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

[Pildyti savo šalies kalba]

**13. SERIJOS NUMERIS**

Seriija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

[Pildyti savo šalies kalba]

## **15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

[Pildyti savo šalies kalba]

## **16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

[Pildyti savo šalies kalba]

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

<ARCOXIA (žr. 1 priedą)> 30 mg plėvele dengtos tabletės  
<ARCOXIA (žr. 1 priedą)> 60 mg plėvele dengtos tabletės  
<ARCOXIA (žr. 1 priedą)> 90 mg plėvele dengtos tabletės  
<ARCOXIA (žr. 1 priedą)> 120 mg plėvele dengtos tabletės  
[Žr. 1 priedą – Pildyti savo šalies kalba]

Etorikoksibas

**2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS**

[Žr. 1 priedą – Pildyti savo šalies kalba]

MSD

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**



**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**HDPE BUTELIUKAS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

<ARCOXIA (žr. 1 priedą)> 60 mg plėvele dengtos tabletės  
<ARCOXIA (žr. 1 priedą)> 90 mg plėvele dengtos tabletės  
<ARCOXIA (žr. 1 priedą)> 120 mg plėvele dengtos tabletės  
[Žr. I priedą – Pildyti savo šalies kalba]

Etorikoksibas

**2. VARTOJIMO METODAS**

Vartoti per burną.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

30 plėvele dengtų tablečių (HDPE buteliukai)  
90 plėvele dengtų tablečių (HDPE buteliukai)

**6. KITA**

## **PAKUOTĖS LAPELIS**

## PAKUOTĖS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

<ARCOXIA (žr. I priedą)> 30 mg plėvele dengtos tabletės  
<ARCOXIA (žr. I priedą)> 60 mg plėvele dengtos tabletės  
<ARCOXIA (žr. I priedą)> 90 mg plėvele dengtos tabletės  
<ARCOXIA (žr. I priedą)> 120 mg plėvele dengtos tabletės

[Žr. 1 priedą – Pildyti savo šalies kalba]

Etorikoksibas

### **Atidžiai perskaitykite visą šį pakuotės lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškia sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

### **Lapelio turinys**

1. Kas yra <ARCOXIA> ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant <ARCOXIA>
3. Kaip vartoti <ARCOXIA>
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti <ARCOXIA>
6. Kita informacija

## **1. KAS YRA <ARCOXIA> IR KAM JIS VARTOJAMAS**

- <ARCOXIA> yra vienas iš selektyviais COX-2 inhibitoriais vadinamos grupės vaistas. Jie priklauso nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (NVNU) vadinamai vaistų šeimai.
- <ARCOXIA> padeda sumažinti sąnarių ir raumenų skausmą ir tinimą (uždegimą) osteoartritu, reumatoidiniu artritu, ankiloziniu spondilitu ir podagra sergantiems žmonėms.

### **Kas yra osteoartritas?**

Osteoartritas yra sąnarių liga. Ji prasideda laipsniškai yrant kremzlei, kuri dengia kaulų galus. Dėl to pasireiškia tinimas (uždegimas), skausmas, jautrumas, sąstingis ir fizinė negalia.

### **Kas yra reumatoidinis artritas?**

Reumatoidinis artritas yra ilgalaikė uždegiminė sąnarių liga, sukianti sąnarių skausmą, sąstingį, tinimą, mažinanti pažeistų sąnarių judesius, taip pat sukianti kitų kūno sričių uždegimą.

### **Kas yra podagra?**

Podagra – tai liga, kuri pasireiškia staigiu pasikartojančiu labai skausmingu sąnarių uždegimu ir paraudimu. Ją sukelia mineralų kristalai, susikaupę sąnaryje.

### **Kas yra ankilozinis spondilitas?**

Ankilozinis spondilitas yra uždegiminė stuburo ir stambiųjų sąnarių liga

## **2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT <ARCOXIA>**

**<ARCOXIA> vartoti negalima**

- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) etorikoksibui arba bet kuriai pagalbinei <ARCOXIA> medžiagai (žr. "Kita informacija", 6 skyrių);
- jeigu yra alergija nesteroidiniams vaistams nuo uždegimo (NVNU), įskaitant aspiriną ir COX-2 inhibitorius (žr. "Galimas šalutinis poveikis", 4 skyrių)
- jeigu šio metu yra skrandžio opa ar kraujuoja iš skrandžio arba žarnų;
- jeigu sergate sunkia kepenų liga;
- jeigu sergate sunkia inkstų liga;
- jeigu esate nėščia ar manote, kad galėjote pastoti, ar žindote kūdikį (žr. "Nėštumas ir žindymo laikotarpis");
- jeigu Jums yra mažiau kaip 16 metų;
- jeigu sergate uždegimine žarnų liga, pavyzdžiui, Krono liga, opiniu kolitu arba kolitu;
- jeigu sergate patvirtinta širdies liga, įskaitant širdies nepakankamumą (vidutinio ar sunkaus tipo), anginą (krūtinės skausmą) arba jeigu Jums buvo miokardo infarktas, atlikta šuntavimo operacija, buvo periferinių arterijų liga (nepakankama kraujotaka kojose ar rankose dėl susiaurėjusio ar užsikimšusio arterijų spindžio), arba bet kokios rūšies insultas (įskaitant mikroinsultą, praeinantį galvos smegenų išemijos priepuolį ar PSIP). Sirgusiems širdies ligomis ar insultu etorikoksibo nevartoti, kadangi šis vaistas gali šiek tiek padidinti miokardo infarkto ir insulto pavojų;
- jeigu Jums yra padidėjęs kraujospūdis, kuris nebuvo tinkamai gydomas (pasitikrinkite pas gydytoją ar slaugytoją ar Jūsų kraujospūdis tinkamai kontroliuojamas).

Jei manote, kad bent vienas iš šių Jums aktualus, negerkite tablečių, nepasitarę su gydytoju.

### **Specialių atsargumo priemonių reikia**

Jeigu bet kuris iš toliau išvardytų punktų tinka Jums, <ARCOXIA> gali Jums netikti, arba Jus reikės nuolat stebėti, kol vartosite šį vaistą:

- Jums buvo kraujavimas iš skrandžio ar buvo skrandžio opa;
- netekote daug vandens, pvz., po užsitęsusio vėmimo ar viduriavimo;
- Jums yra tinimų dėl skysčių susilaikymo;
- sergate širdies nepakankamumu, Jums buvo miokardo infarktas ar kokia kita širdies liga;
- Jums buvo insultas arba mikroinsultas;
- Jūsų kraujospūdis padidėjęs. <ARCOXIA> gali didinti kraujospūdį kai kuriems žmonėms, ypač vartojantiems dideles dozes, todėl gydytojas retkarčiais norės patikrinti Jūsų kraujospūdį;
- Jums buvo kokių nors kepenų ar inkstų ligų;
- Jūs gydėtės nuo infekcinės ligos. <ARCOXIA> gali užmaskuoti ar paslėpti karščiavimą, kuris yra infekcinės ligos požymis;
- esate ketinanti pastoti moteris;
- esate senyvo amžiaus (t.y. vyresnis (-ė) kaip 65 metų);
- sergate cukriniu diabetu, Jums yra padidėjusi cholesterolio koncentracija kraujyje arba Jūs rūkote. Tai gali padidinti širdies ligų pavojų.

Jei nesate tikri, ar kuris iš išvardytų punktų tinka Jums, **pasitarkite su gydytoju prieš pradėdami vartoti <ARCOXIA>**, kad įsitikintumėte, ar šis vaistas Jums tinkamas.

<ARCOXIA> vienodai gerai veiksmingas vyresniems ir jaunesniems suaugusiems pacientams. Jei esate senyvo amžiaus (t.y. vyresnis (-ė) kaip 65 metų), gydytojas norės reguliariai tikrinti Jūsų sveikatą. Senyviems pacientams dozės koreguoti nereikia.

### **Kitų vaistų vartojimas**

Jei vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Pradėjus vartoti <ARCOXIA>, gydytojas gali norėti tikrinti, ar tinkamai veikia Jūsų vartojami vaistai, ypač, jeigu vartojate bet kurį iš toliau išvardytų vaistų:

- kraują skystinantys vaistai (antikoagulantai), pavyzdžiui, varfarinas;
- rifampicinas (antibiotikas);
- metotreksatas (vaistas imuninei sistemai slopinti ir dažnai vartojamas reumatoidiniam artritui gydyti);
- AKF inhibitoriais ir angiotenzino receptorių blokatoriais vadinami vaistai, kurie vartojami, kad padėtų kontroliuoti padidėjusį kraujospūdį ir širdies nepakankamumą, pavyzdžiui, enalaprilis ir ramiprilis bei lozartanas ir valsartanas;
- litis (vaistas kai kurioms depresijos rūšims gydyti);
- diuretikai (šlapimą varantys vaistai);
- ciklosporinas ar takrolimas (vaistai imuninei sistemai slopinti);
- digoksinas (vaistas širdies nepakankamumui ir nereguliariam širdies ritmui gydyti);
- minoksidilis (vaistas padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti);
- salbutamolio tabletės arba geriamasis tirpalas (vaistas astmai gydyti);
- tabletės apsisaugoti nuo nėštumo;
- pakaitinė hormonų terapija;
- aspirinas, <ARCOXIA> vartojant kartu su aspirinu, padidėja skrandžio opų rizika.
  - <ARCOXIA> galima vartoti kartu su mažomis aspirino dozėmis. Jei vartojate mažas aspirino dozes miokardo infarkto ar insulto profilaktikai, nepasitarę su gydytoju, jo nenutraukite.
  - Vartodami <ARCOXIA>, nevartokite didelių aspirino dozių arba kitų priešuždegiminių vaistų.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Nėštumo metu <ARCOXIA> tablečių nevartoti. Jei esate nėščia arba manote, kad galėjote pastoti, arba ketinate pastoti, nevartokite tablečių. Jei pastojote, nutraukite tablečių vartojimą ir pasitarkite su gydytoju. Pasitarkite su gydytoju, jei nesate užtikrinta arba Jums reikia daugiau informacijos.

Nežinoma, ar <ARCOXIA> išsiskiria su motinos pienu. Jei žindote ar ketinate tai daryti, prieš pradėdama vartoti <ARCOXIA>, pasitarkite su savo gydytoju. Vartodama <ARCOXIA>, nežindykite.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Kai kuriems pacientams, vartojusiems <ARCOXIA>, pasitaikė galvos svaigimas ir mieguistumas. Jei Jums pasireiškia galvos svaigimas arba mieguistumas, nevairuokite. Jei pasireiškia galvos svaigimas arba mieguistumas, nedirbkite su įrankiais arba mechanizmais.

### **Svarbi informacija apie kai kurias pagalbines <ARCOXIA> medžiagas**

<ARCOXIA> sudėtyje yra laktozės. Jei gydytojas Jums sakė, kad netoleruojate kai kurių cukraus rūšių, prieš vartodami šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

## **3. KAIP VARTOTI <ARCOXIA>**

<ARCOXIA> visada vartokite tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

<ARCOXIA> tablečių vartoti jaunesniems kaip 16 metų vaikams ir paaugliams negalima.

<ARCOXIA> tabletes vartokite per burną vieną kartą per parą. <ARCOXIA> galima vartoti valgio metu arba nevalgius.

Nevartokite didesnės negu rekomenduojamos dozės Jūsų ligai gydyti. Gydytojas retkarčiais norės aptarti Jūsų gydymą. Svarbu vartoti mažiausią dozę, kuri malšina skausmą. Nevartokite <ARCOXIA> ilgiau nei būtina, kadangi ilgai vartojant vaistą, ypač didelėmis dozėmis, gali padidėti miokardo infarkto ir insulto rizika.

### *Osteoartritas*

Rekomenduojama vartoti 30 mg dozę vieną kartą per parą, jei reikia, didinti iki didžiausios 60 mg dozės vieną kartą per parą.

### *Reumatoidinis artritas*

Rekomenduojama vartoti 90 mg dozę vieną kartą per parą.

### *Podagra*

Rekomenduojama vartoti 120 mg dozę vieną kartą per parą tik ūminio skausmo laikotarpiu, neviršijant maksimalios 8 dienų gydymo trukmės.

### *Ankilozinis spondilitas*

Rekomenduojama vartoti 90 mg dozę vieną kartą per parą.

### **Žmonės, kuriems yra kepenų sutrikimų**

- Jei sergate nesunkia kepenų liga, nevartokite daugiau kaip 60 mg per parą.
- Jei sergate **vidutinio sunkumo** kepenų liga, nevartokite daugiau kaip 60 mg **kas antrą parą** arba 30 mg per parą.

### **Pavartojus per didelę <ARCOXIA> dozę**

Niekada nevartokite daugiau tablečių negu rekomenduoja gydytojas. Jei išgėrėte per daug <ARCOXIA> tablečių, nedelsdami kreipkitės medicinos pagalbos.

### **Pamiršus pavartoti <ARCOXIA>**

<ARCOXIA> visada vartokite tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Praleidus dozę, kitą dieną vaistą toliau vartokite kaip įprasta. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą tabletę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

## **4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS**

<ARCOXIA>, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

### **Jeigu Jums pasireiškė bet kuris iš toliau išvardytų požymių, <ARCOXIA> nebevartokite ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją:**

- pasireiškia arba pablogėja dusulys, krūtinės skausmas arba kulkšnų tinimas;
- odos arba akių pageltimas (gelta) – tai kepenų sutrikimų požymiai;
- stiprus arba nuolatinis skrandžio skausmas arba pajuodusios išmatos;
- alerginė reakcija, kuri pasireiškia odos sutrikimais, pavyzdžiui, išopėjimais arba pūslėmis, arba veido, lūpų, liežuvio ar gerklų tinimu, dėl kurio gali pasidaryti sunku kvėpuoti.

Gydymo <ARCOXIA> metu gali pasireikšti toliau išvardytas šalutinis poveikis:

### **Dažnas (pasireiškia daugiau kaip 1 iš 100, bet mažiau kaip 1 iš 10 žmonių)**

Silpnumas ir nuovargis, galvos svaigimas, galvos skausmas, gripozinis sindromas, viduriavimas, dujų kaupimasis, pykinimas, nevirškinimas (dispepsija), skrandžio skausmas arba diskomfortas, rėmuo, kepenų funkciją atspindinčių kraujo rodiklių pokyčiai, kojų ir (arba) pėdų tinimas dėl susilaikiusių skysčių (edema), padidėjęs kraujospūdis, palpitacijos, kraujosruvos.

### **Nedažnas (pasireiškia daugiau kaip 1 iš 1 000, bet mažiau kaip 1 iš 100 žmonių)**

Skrandžio arba žarnų pūtimas, krūtinės skausmas, širdies nepakankamumas, miokardo infarktas, insultas, mikroinsultas (praeinantis galvos smegenų išemijos priepuolis), sutrikęs širdies ritmas

(prieširdžių virpėjimas), viršutinių kvėpavimo takų infekcija, padidėjęs kalio kiekis kraujyje, inkstų funkciją atspindinčių kraujo ir šlapimo rodiklių pokyčiai, tuštėjimas išpročių pokyčiai, įskaitant vidurių užkietėjimą, burnos sausmė, burnos opos, skonio pakitimas, gastroenteritas, gastritas, skrandžio opa, šleikštulio pojūtis (vėmimas), dirgliosios žarnos sindromas, stemplės uždegimas, neryškus matymas, akių sudirginimas ir paraudimas, kraujavimas iš nosies, ūžimas ausyse, galvos svaigulys, apetito padidėjimas arba sumažėjimas, padidėjęs kūno svoris, raumenų mėšlungis ir (arba) spazmas, raumenų skausmas ir (arba) sąstingis, negalėjimas užmigti, nemiga, tirpimas arba dilgčiojimas, mieguistumas, nerimas, depresija, pablogėjusi protinė veikla, dusulys, kosulys, veido tinimas, paraudimas, odos bėrimas arba niežulys, šlapimo takų infekcija.

**Retas (pasireiškia daugiau kaip 1 iš 10 000, bet mažiau kaip 1 iš 1000 žmonių)**

Mažas natrio kiekis kraujyje.

**Labai retas (pasireiškia mažiau kaip 1 iš 10 000 žmonių)**

Alerginės reakcijos (kurios gali būti gana sunkios, ir jas reikia skubiai gydyti), įskaitant dilgėlinę, veido, lūpų, liežuvio ir (arba) gerklės tinimą, todėl gali pasidaryti sunku kvėpuoti ar ryti, bronchospazmą (švokštimas arba dusulys), sunkias odos reakcijas, skrandžio gleivinės uždegimas arba skrandžio opos, kurios gali tapti pavojingos ir gali sukelti kraujavimą, kepenų sutrikimai, sunkūs inkstų sutrikimai, žymus kraujospūdžio padidėjimas, sumišimas, matymas, jutimas arba girdėjimas dalykų, kurių nėra (haliucinacijos).

Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

## **5. KAIP LAIKYTI <ARCOXIA>**

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

Ant pakuotės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, <ARCOXIA> vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Buteliukai – Pakuotę laikyti sandariai, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Lizdinės plokštelės – Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Vaistų negalima išpilti į kanalizaciją arba išmesti kartu su buitinėmis atliekomis. Kaip tvarkyti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. KITA INFORMACIJA**

### **<ARCOXIA> sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra etorikoksibas. Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 30, 60, 90 arba 120 mg etorikoksibo.
- Pagalbinės medžiagos:  
Tabletės šerdis: bevandenis kalcio vandenilio fosfatas, natrio kroskarmeliozė, magnio stearatas, mikrokristalinė celiuliozė.  
Tabletės dangalas: karnaubos vaškas, laktozės monohidratas, hipromeliozė, titano dioksidas (E171), triacetinas. Be to, 30, 60 ir 120 mg tabletėse yra geltonojo geležies oksido (E172, dažiklio) ir indigo karmino (E132, dažiklio)

### **<ARCOXIA> išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Išleidžiamos keturių stiprumų <ARCOXIA> tabletės:

30 mg tabletės yra mėlynai žalios, obuolio formos, abipus išgaubtos, plėvele dengtos, vienoje jų pusėje yra žyma "ACX 30", kitoje – "101".

60 mg tabletės yra tamsiai žalios, obuolio formos, abipus išgaubtos, plėvele dengtos, vienoje jų pusėje yra žyma "ARCOXIA 60", kitoje – "200".

90 mg tabletės yra baltos, obuolio formos, abipus išgaubtos, plėvele dengtos, vienoje jų pusėje yra žyma " ARCOXIA 90", kitoje – "202".

120 mg tabletės yra blyškiai žalios, obuolio formos, abipus išgaubtos, plėvele dengtos, vienoje jų pusėje yra žyma " ARCOXIA 120", kitoje – "204".

Pakuotės dydžiai:

30 mg:

Pakuotėje yra 7 arba 28 tabletės lizdinėse plokštelėse.

60 mg, 90 mg ir 120 mg:

Pakuotėje yra 2, 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 98 arba 100 tablečių lizdinėse plokštelėse arba 30 ir 90 tablečių buteliukuose.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės

#### **Rinkodaros teisės turėtojas ir gamintojas**

[Žr. 1 priedą – *Pildyti savo šalies kalba*]

{Pavadinimas ir adresas}

{Tel.}

{Faksas}

{el. paštas}

#### **Šis vaistinis preparatas EEE šalyse narėse registruotas toliau išvardytais pavadinimais**

Austrija	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg-Filmtabletten
Belgija	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg, comprimés pelliculés
Bulgarija	ARCOXIA
Čekijos Resp.	ARCOXIA 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg
Kipras	Arcoxia 30, 60, 90, 120 mg
Danija	Arcoxia
Estija	Arcoxia
Suomija	Arcoxia 30, 60, 90 ja 120 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Prancūzija	Arcoxia 30 mg, comprimé pelliculé
Vokietija	ARCOXIA 30/60/90/120 mg Filmtabletten;
Graikija	ARCOXIA 30mg, 60mg, 90mg, 120mg film-coated tablets
Vengrija	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg filmtabletta
Islandija	Arcoxia
Airija	Arcoxia 30, 60, 90 or 120 mg film-coated tablets
Italija	Arcoxia 30, 60, 90, 120 mg compresse rivestite con film
Latvija	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg un 120 mg apvalkotās tablets
Lietuva	Arcoxia 30, 60, 90, 120 mg plėvele dengtos tabletės
Liuksemburgas	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg, comprimés pelliculés
Malta	ARCOXIA 30, 60, 90 or 120 mg film-coated tablets
Nyderlandai	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg
Norvegija	Arcoxia
Lenkija	ARCOXIA 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg tabletki powlekane



Portugalija	ARCOXIA 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg comprimidos revestidos por película
Rumunija	ARCOXIA 60 mg, 90 mg, 120 mg, comprimate filmate
Slovakija	ARCOXIA 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg
Slovėnija	Arcoxia 30/60/90/120 mg filmsko obložene tablete
Ispanija	Arcoxia 30, 60, 90 y 120 mg comprimidos recubiertos con película
Švedija	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg och 120 mg filmdragerade tabletter
Jungtinė Karalystė	ARCOXIA 30, 60, 90 or 120 mg film-coated tablets

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą patvirtintas {MMMM/mm}**

**IV PRIEDAS**  
**RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO SĄLYGOS**

## **RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO SĄLYGOS**

Nacionalinės kompetingos institucijos turi užtikrinti, kad rinkodaros teisės turėtojai įvykdytų šias sąlygas:

- Visiems sveikatos priežiūros specialistams, skiriantiems etorikoksibo pagal valstybinę praktiką, reikia išsiųsti tiesioginį pranešimą. Šiame pranešime sveikatos priežiūros specialistams turi būti pateikta informacija apie širdies ir inkstų riziką, susijusią su Arcoxia; ši informacija turi atitikti CHMP patvirtintą pranešimą sveikatos priežiūros specialistams.