

I. PIELIKUMS

**ZĀĻU NOSAUKUMI, ZĀĻU FORMA(S), STIPRUMS(-I),
LIETOŠANAS VEIDS(-I), PIETEIKUMA IESNIEDZĒJS(-I) UN REĢISTRĀCIJAS
APLIECĪBAS(-U) ĪPAŠNIEKS(-I) DALĪBVALSTĪS**

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>(Piešķirtais) nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Austrija	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau - City - Straße 6 A-1220 Wien Austrija	Arcoxia	90 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgai lietošanai
Beļģija	Merck Sharp and Dohme Chasussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Beļģija	Arcoxia	90 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgai lietošanai
Čehija	Merck Sharp & Dohme B.V. Waanderweg 39 NL-2031 BN Haarlem Nīderlande	Arcoxia	90 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgai lietošanai
Kipra	Merck Sharp & Dohme BV. Waarderweg 39 NL-2031 BN Haarlem Nīderlande	Arcoxia	90 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgai lietošanai
Dānija	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 Postbox 581 NL 2031 BN Haarlem Nīderlande	Arcoxia	90 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgai lietošanai
Igaunija	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Igaunija	Arcoxia	90 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgai lietošanai
Somija	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, P.O Box 581 NL-2031 BN Haarlem Nīderlande	Arcoxia	90 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgai lietošanai

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>(Piešķirtais) nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Francija	Merck Sharp Dohme Chibret 3 avenue Hoche 75114 Paris Cedex 8 Igaunija	Arcoxia	90 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgai lietošanai
Vācija	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Vācija	Arcoxia	90 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgai lietošanai
Grieķija	VIANEX S.A. Tatoiou Street Nea Erythrea 14671 Grieķija	Arcoxia	90 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgai lietošanai
Ungārija	Merck Sharp & Dohme Magyarorszag Kft. Alkotás utca 50 1123 Budapest Ungārija	Arcoxia	90 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgai lietošanai
Īslande	Merck Sharp & Dohme - Regulatory Affairs Iceland Smedeland 8 DK-2600 Glostrup Dānija	Arcoxia	90 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgai lietošanai
Īrija	Merck Sharp and Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9B4 Lielbritānija	Arcoxia	90 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgai lietošanai
Itālija	Merck Sharp & Dohme S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Roma Itālija	Arcoxia	90 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgai lietošanai

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>(Piešķirtais) nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Latvija	SIA Merck Sharp & Dohme Latvija Skanstes 13 Rīga, LV-1013 Latvija	Arcoxia	90 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgai lietošanai
Lietuva	UAB „Merck Sharp & Dohme“ Lenktoji str. 27/ Kestucio str. 59 LT-08124 Vilnius Lietuva	Arcoxia	90 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgai lietošanai
Luksemburga	Merck Sharp & Dohme Chaussee de Waterloo 1135 B – 1180 Bruxelles Beļģija	Arcoxia	90 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgai lietošanai
Malta	Merck, Sharp & Dohme Ltd. Hertfordshire Road Hoddesdon Hertsfordshire EN11 9BU Lielbritānija	Arcoxia	90 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgai lietošanai
Nīderlande	Merck Sharp & Dohme B.V. Waanderweg 39 NL-2031 BN Haarlem Nīderlande	Arcoxia	90 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgai lietošanai
Norvēģija	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 NL-2031 BN Haarlem Nīderlande	Arcoxia	90 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgai lietošanai
Polija	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Chłodna 51 00-867 Warsaw Polija	Arcoxia	90 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgai lietošanai

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>(Piešķirtais) nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Portugāle	Merck Sharp & Dohme, Lda. PRT Quinta da Fonte – Edifício Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo Paço d' Arcos Portugāle	Arcoxia	90 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgai lietošanai
Slovākija	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O. Box 581 NL-2031 BN Haarlem Nīderlande	Arcoxia	90 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgai lietošanai
Slovēnija	Merck Sharp & Dohme inovativna zdravila d.o.o. Šmartinska 140 1000 Ljubljana Slovēnija	Arcoxia	90 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgai lietošanai
Spānija	Merck Sharp & Dohme de España, S.A. Josefa Valcárcel, 38 28027 Madrid Spānija	Arcoxia	90 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgai lietošanai
Zviedrija	Merck Sharp & Dohme BV PO Box 581 NL-2003 PC Haarlem Nīderlande	Arcoxia	90 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgai lietošanai
Lielbritānija	Merck Sharpe & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Lielbritānija	Arcoxia	90 mg	apvalkotās tabletes	iekšķīgai lietošanai

II PIELIKUMS

**ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN PAMATOJUMS ZĀĻU APRAKSTA KOPSAVILKUMA UN
LIETOŠANAS PAMĀCĪBAS IZMAIŅĀM, KO IESNIEGUSI EIROPAS ZĀĻU AĢENTŪRA
(*EMA*)**

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI

Ievads

Etorikoksibs ir selektīvs COX-2 inhibitors (ciklooksigenāze 2), kas tiek indicēts osteoartrīta (OA, 30-60 mg vienu reizi dienā), reimatiskā artrīta (RA, 90 mg vienu reizi dienā) simptomu, kā arī sāpju un akūta podagras artrīta (120 mg vienu reizi dienā) uzliesmojuma pazīmju atvieglošanai.

Etorikoksibs tika iekļauts iepriekšējos 2004. gada un 2005. gada Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejas (CHMP) ieteikumos par COX-2 selektīvo inhibitoru nekaitīgumu. Abas ieteikuma procedūras attiecās uz COX-2 inhibitoru zāļu, tostarp etorikoksiba, nekaitīgumu, pievēršot īpašu uzmanību gastrointestinālam (GI) un kardiovaskulāram (CV) nekaitīgumam. To rezultātā zāļu informācija tika aktualizēta, ietverot klases brīdinājumus par CV trombu, GI saslimšanu un nopietnu ādas reakciju risku, ko rada COX-2 selektīvo inhibitoru lietošana. Papildus klases brīdinājumiem un kontrindikācijām, kas ieviestas visiem COX-2 selektīvajiem inhibitoriem, īpaši etorikoksibam tika ietverta kontrindikācija pacientiem ar hipertoniiju, kuru asinsspiediens netiek pietiekoši kontrolēts, par ko liecina biežāki kardioenāli notikumi salīdzinājumā ar citām COX-2 inhibitoru zālēm.

2006. gada martā *Arcoxia* (etorikoksiba) reģistrācijas apliecības īpašnieki (RAĪ) iesniedza pieteikumu par licencētās indikācijas pagarināšanu, lai tajā tiktu ietverta ankilozējoša spondiloartrīta (AS) ārstēšana, nosakot 90 mg par ieteicamo dienas devu. Procedūras novērtēšanas laikā radās bažas par etorikoksiba 90 mg ilgtermiņa lietošanas nekaitīgumu pacientiem, kas sirgst ar AS. Pēc izteiktām bažām par iespējamu palielinātu kardiovaskulāro (CV) saslimšanas risku saistībā ar 90 mg etorikoksiba devas lietošanu, Francija uzskatīja, ka jāveic *Arcoxia* ieguvumu/riska profila novērtējumu. Tādēļ Francija nosūtīja paziņojumu, ko EMEA saņēma 2007. gada

19. septembrī, un ieteikuma pildīšana saskaņā ar Komisijas Regulas EK Nr. 1084/2003 6. panta 12. punktu tika sākta 2007. gada 20. septembrī.

CHMP izskatīja reģistrācijas apliecību īpašnieku iesniegtos datus no klīniskajām pārbaudēm, zāļu lietošanas pētījumiem un brīvprātīgām atskaitēm par zāļu kaitīgām reakcijām. CHMP izvērtēja AS iesniegtos efektivitātes un nekaitīguma datus, kas tika apkopoti par AS, kā arī datus, kas iegūti no iedzīvotājiem, kas sirgst ar reimatisko artrītu un kuru ārstēšanā ir nozīmēta tāda pati deva.

2008. gada 26. jūnijā CHMP secināja, ka dati apliecina zināmo etorikoksiba relatīvi kaitīgo renovaskulāru nekaitīguma profilu (hipertoniija, tūska un sirds išēmiskā slimība), bet līdzīgu CV trombu veidošanās risku, piemēram, diklofenaku, un noteiktas pakāpes augšējās GI trakta daļas drošuma priekšrocības salīdzinājumā ar naproksēnu un diklofenaku (lai gan netika konstatēta īpašas apakšējās IG trakta daļas drošuma priekšrocības). Ir pieejams neliels daudzums salīdzinošo drošības datu par atsevišķiem pretiekaisuma līdzekļiem, izņemot diklofenaku un naproksēnu, tādēļ ir grūti noteikt etorikoksiba radītos riskus salīdzinājumā ar ibuprofēna, ketoprofēna vai citu mazāk lietojamu pretiekaisuma līdzekļu riskiem. Zāļu lietošanas dati liecināja, ka dažu pacientu, kas cieš no hipertoniijas, ārstēšana tiek sākta ar etorikoksibu. Tādēļ CHMP iesaka noteikt stingrākas kontrindikācijas pacientiem ar hipertoniiju un brīdina ārstus, kas nozīmē zāles, ka asinsspiediens ir jāuzrauga, it īpaši pirmās 2 nedēļas pēc ārstēšanas sākšanas. Veselības aprūpes speciālistiem jāatgādina par šiem pasākumiem, nosūtot informatīvu vēstuli (DHCP).

Klīnisko pētījumu dati uzrādīja klīniski veiksmīgu ārstēšanas efektu, AS indikācijām izmantojot 90 mg etorikoksiba devu vienu reizi dienā, taču ir pieejami daži dati, kas liecina, ka efektu varētu sasniegt arī ar mazākām devām. Tādēļ CHMP iesaka izanalizēt devu pētījumu rezultātus, lai noteiktu, vai ārstēšana dažiem pacientiem būtu atbilstoša arī, izmantojot 60 mg zāļu devu vienu reizi dienā.

Balstoties uz pieejamo datu pārskatu, CHMP uzskata, ka ieguvumi no etorikoksiba atsver riskus, ko tas rada ankilozējošā spondiloartrīta ārstēšanai.

PAMATOJUMS ZĀĻU APRAKSTA KOPSAVILKUMA UN LIETOŠANAS PAMĀCĪBAS IZMAIŅĀM

- Komiteja izskatīja ieteikumu saskaņā ar Komisijas Regulu EK Nr. 1084/2003 par *Arcoxia* un saistītajiem nosaukumiem.

Tā kā

- ņemot vērā pieejamos datus, *CHMP* uzskatīja, ka ieguvumu/riska attiecība *Arcoxia* (etorikoksiba) 90 mg devai AS indikācijām ir pozitīva, taču zāļu apraksta un lietošanas pamācības kopsavilkumam ir veikta kontrindikāciju un brīdinājumu sadaļas pārskatīšana saistībā ar kardiorenāla nekaitīguma apsvērumiem.

CHMP ieteica izsniegt reģistrācijas apliecību variantu, kurā zāļu aprakstu, marķējumu un lietošanas pamācības kopsavilkumi ir izklāstīti III pielikumā un saskaņā ar IV pielikuma nosacījumiem.

PIELIKUMS III

**ZĀĻU APRAKSTS,
MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ARCOXIA (skatīt pielikumu I) 30 mg apvalkotās tabletes
ARCOXIA (skatīt pielikumu I) 60 mg apvalkotās tabletes
ARCOXIA (skatīt pielikumu I) 90 mg apvalkotās tabletes
ARCOXIA (skatīt pielikumu I) 120 mg apvalkotās tabletes
[Skatīt pielikumu I - aizpilda nacionāli]

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 30, 60, 90 vai 120 mg etorikoksiba (*Etoricoxib*).

Palīgvielas:

30 mg: 1,4 mg laktozes.

60 mg: 2,8 mg laktozes.

90 mg: 4,2 mg laktozes.

120 mg: 5,6 mg laktozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotās tabletes.

30 mg tabletes: Zilganzaļas, ābola formas, bikonveksas tabletes <ar iespiestu uzrakstu „101” vienā pusē un „ACX 30” otrā pusē>.

60 mg tabletes: Tumši zaļas, ābola formas, bikonveksas tabletes <ar iespiestu uzrakstu „200” vienā pusē un „ARCOXIA 60” otrā pusē>.

90 mg tabletes: Baltas, ābola formas, bikonveksas tabletes <ar iespiestu uzrakstu „202” vienā pusē un „ARCOXIA 90” otrā pusē>.

120 mg tabletes: Gaiši zaļas, ābola formas, bikonveksas tabletes <ar iespiestu uzrakstu „204” vienā pusē un „ARCOXIA 120” otrā pusē>.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Osteoartrīta (OA), reimatoīdā artrīta (RA), ankilozējošā spondilīta simptomu atvieglošanai un sāpju un iekaisuma simptomu novēršanai akūta podagras artrīta gadījumā.

Lēmums par selektīvo COX-2 inhibitoru ordinēšanu jāpieņem, izvērtējot vispārējo risku katram pacientam individuāli (skatīt apakšpunktu 4.3, 4.4).

4.2 Devas un lietošanas veids

<ARCOXIA> jālieto iekšķīgi un to var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm. Ja <ARCOXIA> lieto pirms ēšanas, iedarbību var novērot ātrāk. Tas jāņem vērā, ja nepieciešams ātri novērst simptomus.

Tā kā etorikoksiba kardiovaskulārais risks var palielināties, pieaugot devai un iedarbības laikam, terapijas laikam jābūt pēc iespējas īsākam un jālieto mazākā efektīvā deva. Pacientiem, īpaši ar osteoartrītu,

periodiski jāizvērtē simptomu novēršanas nepieciešamība un atbildes reakcija uz terapiju (skatīt apakšpunktus 4.3, 4.4, 4.8 un 5.1).

Osteoartrīts

Ieteicamā deva ir 30 mg vienreiz dienā. Dažiem pacientiem, kuriem simptomi netiek pietiekami novērsti, iedarbīgumu var palielināt, paaugstinot devu līdz 60 mg vienreiz dienā. Ja devas palielināšana terapeitisko efektu nedod, jāapsver citas terapijas iespējas.

Reimatoīdais artrīts

Ieteicamā deva ir 90 mg vienreiz dienā.

Akūts podagras artrīts

Ieteicamā deva ir 120 mg vienreiz dienā. Etorikoksibu pa 120 mg drīkst lietot tikai akūtas simptomātikas periodā. Klīniskos pētījumos akūta podagras artrīta gadījumā etorikoksibs tika lietots 8 dienas.

Ankilozējošais spondilīts

Ieteicamā deva ir 90 mg vienreiz dienā.

Nav pierādīts, ka devas, kas lielāks par konkrētai indikācijai rekomendētajām, būtu efektīvākas, vai pētījumi lielākām devām nav veikti. Tādēļ:

deva OA gadījumā nedrīkst pārsniegt 60 mg dienā,

deva RA un ankilozējošā spondilīta gadījumā nedrīkst pārsniegt 90 mg dienā,

deva akūta podagras artrīta gadījumā nedrīkst pārsniegt 120 mg dienā, terapija nedrīkst būt ilgāka par 8 dienām.

Gados vecāki pacienti: gados vecākiem pacientiem deva nav jāpielāgo. Līdzīgi kā visām zālēm, gados vecākiem pacientiem jāievēro piesardzība lietošanā (skatīt apakšpunktu 4.4).

Aknu mazspēja

Neatkarīgi no indikācijas, pacientiem ar viegliem aknu funkcijas traucējumiem (5-6 punkti pēc *Child-Pugh* skalas) nedrīkst pārsniegt devu 60 mg vienreiz dienā. Neatkarīgi no indikācijas, pacientiem ar vidēji smagiem aknu funkcijas traucējumiem (7-9 punkti pēc *Child-Pugh* skalas) nedrīkst pārsniegt devu 60 mg **katru otro dienu**; var apsvērt iespēju ordinēt 30 mg devu vienreiz dienā.

Ir ierobežota klīniskā pieredze par lietošanu pacientiem ar vidēji smagiem aknu funkcijas traucējumiem, tādēļ šajos gadījumos jāievēro piesardzība. Nav klīniskas pieredzes par lietošanu pacientiem ar smagiem aknu funkcijas traucējumiem (≥ 10 punkti pēc *Child-Pugh* skalas), tādēļ šiem pacientiem zāļu lietošana ir kontraindicēta (skatīt apakšpunktus 4.3, 4.4 un 5.2).

Nieru mazspēja

Pacientiem ar kreatinīna klīrensu ≥ 30 ml/min (skatīt apakšpunktu 5.2) deva nav jāpielāgo. Pacientiem ar kreatinīna klīrensu < 30 ml/min etorikoksiba lietošana ir kontraindicēta (skatīt apakšpunktus 4.3 un 4.4).

Lietošana bērniem

Etorikoksibs ir kontraindicēts bērniem un pusaudžiem līdz 16 gadu vecumam (skatīt apakšpunktu 4.3).

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no palīgvielām (skatīt apakšpunktu 6.1).

Aktīva peptiskā čūla vai kuņģa-zarnu (KZ) trakta asiņošana.

Pacientiem, kuriem iepriekš pēc acetilsalicilskābes vai nesteroido pretiekaisuma līdzekļu (NPL), tai skaitā COX-2 (ciklooksigenāzes-2) inhibitoru, lietošanas novēroja bronhospazmu, akūtu rinītu, deguna polipus, angioneirotisko tūsku, nātreni vai alerģiska tipa reakcijas.

Grūtniecības un zīdīšanas periods (skatīt apakšpunktus 4.6 un 5.3).

Smagi aknu funkcijas traucējumi (seruma albumīni <25 g/l vai *Child-Pugh* rādītājs ≥10).

Noteiktais kreatinīna klīrenss <30 ml/min.

Bērniem un pusaudžiem līdz 16 gadu vecumam.

Iekaisīga zarnu slimība.

Sastrēguma sirds mazspēja (NYHA II-IV)

Hipertensijas pacientiem, kuriem asinsspiediens pastāvīgi ir paaugstināts virs 140/90 mm Hg un to nevar pienācīgi kontrolēt.

Zināma sirds išēmiskā slimība, perifēro artēriju slimība un/vai cerebrovaskulārā slimība.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ietekme uz kuņģa un zarnu traktu

Pacientiem, kuri lietoja etorikoksibu, novēroja komplikācijas kuņģa un zarnu trakta augšējā daļā [perforācijas, čūlas un asiņošanas (PČA)], dažos gadījumos tās bija letālas.

Jāievēro piesardzība, ja ordinē pacientiem ar lielāko iespējamo NPL izraisīto kuņģa un zarnu trakta bojājumu risku: gados veciem pacientiem, pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto citus NPL vai acetilsalicilskābi, vai pacientiem ar tādām kuņģa un zarnu trakta slimībām anamnēzē kā čūla un KZ trakta asiņošana.

Ir paaugstināts kuņģa un zarnu trakta nevēlamo blakusparādību papildu risks (kuņģa un zarnu trakta čūla vai citas kuņģa un zarnu trakta komplikācijas), ja vienlaicīgi ar etorikoksibu tiek lietota acetilsalicilskābe (pat mazās devās). Ilgtermiņa klīniskajos pētījumos, salīdzinot selektīvos COX-2 inhibitorus + acetilsalicilskābi ar NPL + acetilsalicilskābi, nav konstatētas būtiskas atšķirības lietošanas drošībā saistībā ar ietekmi uz KZ traktu (skatīt apakšpunktu 5.1).

Ietekme uz sirds-asinsvadu sistēmu

Klīniskie pētījumi liecina, ka selektīvo COX-2 inhibitoru grupas zāļu lietošana, salīdzinot ar placebo un dažiem NPL, var būt saistīta ar trombožu risku (īpaši miokarda infarkta (MI) un insulta). Tā kā etorikoksiba kardiovaskulārais risks var palielināties, pieaugot devai un iedarbības laikam, terapijas laikam jābūt pēc iespējas īsākam un jālieto mazākā efektīvā deva. Pacientiem, īpaši ar osteoartrītu, periodiski jāizvērtē simptomu novēršanas nepieciešamība un atbildes reakcija uz terapiju (skatīt apakšpunktus 4.2, 4.3, 4.8 un 5.1).

Pacientiem ar nozīmīgiem kardiovaskulāriem riska faktoriem (piem., hipertensija, hiperlipidēmija, cukura diabēts, smēķēšana) etorikoksibu var ordinēt tikai pēc rūpīgas apsvēрšanas (skatīt apakšpunktu 5.1).

COX-2 selektīvie inhibitori nevar aizstāt acetilsalicilskābi kardiovaskulāro trombembolisko slimību profilaksē, jo tiem nav antitrombocītu iedarbības. Tādēļ antitrombocītārā terapija nav jāpārtrauc (skatīt apakšpunktus 4.5 un 5.1).

Iedarbība uz nierēm

Nieru prostaglandīniem var būt kompensējoša nozīme nieru perfūzijas uzturēšanā. Tādēļ gadījumos, kad nieru perfūzija ir traucēta, etorikoksiba nozīmēšana var pazemināt prostaglandīnu veidošanos un līdz ar to arī nieru asinsplūsmu, tādējādi pasliktinot nieru funkciju. Vislielākais šādas reakcijas risks ir tiem pacientiem, kuriem jau iepriekš ir ievērojami traucēta nieru funkcija, nekompensēta sirds mazspēja vai ciroze. Šādiem pacientiem ir jāapsver nieru funkcijas kontrole.

Šķidrums aizture, tūska un hipertensija

Tāpat kā visām zālēm, kas inhibē prostaglandīnu sintēzi, arī lietojot etorikoksibu pacientiem novēroja šķidrums aizturi, tūska un hipertensiju. Visu nesteroido pretiekaisuma līdzekļu (NPL), ieskaitot etorikoksibu, lietošana var būt saistīta ar jaunu sastrēguma sirds mazspējas gadījumu vai tās recidīvu. Informāciju par devas atkarīgu atbildes reakciju skatīt apakšpunktā 5.1. Jāievēro piesardzība pacientiem ar sirds mazspēju anamnēzē, kreisā kambara disfunkciju vai hipertensiju, un pacientiem ar jebkādas izcelsmes tūska. Ja šādiem pacientiem klīniskie simptomi liecina par stāvokļa pasliktināšanos, jāveic attiecīgie pasākumi, tai skaitā etorikoksiba lietošanas pārtraukšana.

Etorikoksibs, īpaši lielākās devās, biežāk var izraisīt hipertensiju un tā var būt smagāka, salīdzinot ar dažiem citiem NPL un selektīvajiem COX-2 inhibitoriem. Tādēļ hipertensiju jākontrolē pirms ārstēšanas ar etorikoksibu uzsākšanas (skatīt apakšpunktu 4.3), un īpaša uzmanība etorikoksiba terapijas laikā jāpievērš asinsspiediena mērījumiem. Asinsspiediens jāmēra divas nedēļas pēc ārstēšanas uzsākšanas un periodiski pēc tam. Ja asinsspiediens būtiski paaugstinās, jālemj par alternatīvas terapijas iespēju.

Iedarbība uz aknām

Alanīna aminotransferāzes (AlAT) un/vai aspartāta aminotransferāzes (AsAT) paaugstināšanās (aptuveni trīs vai vairāk reizes virs normas augšējās robežas) ir aprakstīta aptuveni 1% pacientu, kuri klīniskos pētījumos tika ārstēti ar etorikoksibu 30, 60 un 90 mg dienā aptuveni vienu gadu.

Pacienti ar simptomiem un/vai pazīmēm, kas liecina par aknu disfunkciju, vai kuriem ir konstatēta aknu funkciju rādītāju novirze no normas, jānovēro. Ja tiek konstatēta pastāvīga aknu funkciju rādītāju novirze no normas (trīs reizes virs normas augšējās robežas), etorikoksiba lietošana ir jāpārtrauc.

Vispārējie

Ja ārstēšanas laikā pacientam novēro jebkuras augstāk minēto orgānu sistēmu funkcijas pasliktināšanos, tad attiecīgi jārikojas un jāapsver iespēja pārtraukt etorikoksiba terapiju. Jāveicattiecīga medicīniska novērošana, ja etorikoksibu ordinē gados vecākiem pacientiem un pacientiem ar nieru, aknu vai sirds funkcijas traucējumiem.

Jāievēro piesardzība, kad terapija ar etorikoksibu tiek uzsākta pacientiem ar ievērojamu dehidratāciju. Pirms terapijas ar etorikoksibu uzsākšanas ieteicams pacientus rehidratēt.

Pēcreģistrācijas novērošanas periodā saistībā ar NPL un dažu selektīvo COX-2 inhibitoru lietošanu ļoti reti ir ziņots par nopietnām ādas reakcijām, tai skaitā ekfoliatīvo dermatītu, Stīvensa-Džonsona sindromu un toksisko epidermas nekrozi, dažas no tām bijušas letālas (skatīt apakšpunktu 4.8). Paaugstinātu šo reakciju risku pacientiem parasti novēro terapijas kursa sākumā, kad lielākajā daļā gadījumu reakcijas sākās terapijas pirmajā mēnesī. Ir ziņots par nopietnām paaugstinātas jutības reakcijām (tādām kā anafilakse un angioneirotiskā tūska) pacientiem, kuri lietoja etorikoksibu (skatīt apakšpunktu 4.8). Dažu selektīvo COX-2 inhibitoru lietošana pacientiem ar jebkādu alerģiju pret zālēm anamnēzē bija saistīta ar paaugstinātu ādas reakciju risku. Etorikoksiba lietošana jāpārtrauc tiklīdz parādās pirmie izsitumi uz ādas, gļotādas bojājumi vai jebkādas citas paaugstinātas jutības pazīmes.

Etorikoksibs var maskēt drudzi un citus iekaisuma simptomus.

Jāievēro piesardzība, ja etorikoksibu ordinē vienlaikus ar varfarīnu vai citiem perorālajiem antikoagulantiem (skatīt apakšpunktu 4.5).

Tāpat kā jebkuras zāles, kas inhibē ciklooksigenāzes/prostaglandīna sintēzi, arī etorikoksibu neiesaka lietot sievietēm, kuras plāno grūtniecību (skatīt apakšpunktus 4.6, 5.1 un 5.3).

<ARCOXIA> tabletes satur laktozi. Pacienti ar tādu retu iedzimtu patoloģiju kā galaktozes nepanesamība, *Lapp* laktāzes deficīts vai glikozes-galaktozes malabsorbija šīs zāles lietot nedrīkst.

4.5 Mijedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Farmakodinamiskā mijiedarbība

Perorālie antikoagulanti: pacientiem ar stabilizētu ilgstošu varfarīna terapiju, etorikoksiba lietošana 120 mg dienā bija saistīta ar protrombīna laika starptautiskās standartizētā koeficienta (INR, *international normalized ratio*) paaugstināšanos par apmēram 13%. Tādēļ pacientiem, kuri lieto antikoagulantus, uzsākot ārstēšanu ar etorikoksibu, īpaši pirmajās dienās, vai mainot etorikoksiba devas, jākontrolē protrombīna laika rādītāji (skatīt apakšpunktu 4.4).

Diurētiskie līdzekļi, ACE inhibitori un angiotenzīna II antagonisti: NPL var samazināt diurētisko līdzekļu un citu antihipertensīvo līdzekļu iedarbību. Dažiem pacientiem ar nieru funkcijas traucējumiem (piem., dehidratētiem pacientiem vai gados vecākiem pacientiem ar nieru funkcijas traucējumiem) vienlaicīga ACE inhibitoru vai angiotenzīna II antagonistu un vielu, kas inhibē ciklooksigenāzi, lietošana var izraisīt tālāku nieru funkcijas pasliktināšanos, tai skaitā iespējama akūta nieru mazspēja, kas parasti ir atgriezeniska. Šī mijiedarbība ir jāņem vērā pacientiem, kuri etorikoksibu lieto vienlaicīgi ar ACE inhibitoriem vai angiotenzīna II antagonistiem. Tādēļ šāda kombinācija jāordinē piesardzīgi, it īpaši gados vecākiem cilvēkiem. Pacienti jānodrošina ar pietiekamu šķidruma daudzumu un pēc vienlaicīgas terapijas uzsākšanas, kā arī turpmāk periodiski jākontrolē nieru funkcija.

Acetilsalicilskābe: veselīgiem cilvēkiem līdzsvara koncentrācijā etorikoksiba deva 120 mg vienu reizi dienā neietekmē zemu devu acetilsalicilskābes (81 mg vienu reizi dienā) antiagreganta iedarbību. Etorikoksibu var lietot kopā ar acetilsalicilskābes devām, kuras lieto kardiovaskulāro slimību profilaksei (mazu devu acetilsalicilskābe). Tomēr vienlaicīga mazu acetilsalicilskābes devu un etorikoksiba lietošana var paaugstināt KZ trakta čūlu gadījumu skaitu vai citu komplikāciju risku, salīdzinot ar tikai etorikoksiba lietošanu. Neiesaka vienlaicīgi ordinēt etorikoksibu ar lielākām acetilsalicilskābes devām nekā nepieciešams kardiovaskulāro slimību profilaksei vai citiem NPL. (Skatīt apakšpunktus 5.1 un 4.4.)

Ciklosporīns un takrolīms: lai gan nav pētīta mijiedarbība ar etorikoksibu, tomēr ciklosporīna un takrolīma vienlaicīga lietošana ar NPL var palielināt ciklosporīna un takrolīma nefrotoksisko iedarbību. Ja etorikoksibu lieto vienlaicīgi ar kādu no šīm zālēm, jākontrolē nieru funkcija.

Farmakokinētiskā mijiedarbība

Etorikoksiba iedarbība uz citu zāļu farmakokinētiku

Litijs: NPL samazina litija izdali caur nierēm un tādējādi palielina litija plazmas koncentrāciju. Ja nepieciešams, uzsākot zāļu vienlaicīgu lietošanu un pārtraucot lietot NPL, rūpīgi jākontrolē litija koncentrācija asinīs un jāpielāgo litija deva.

Metotreksāts: divos pētījumos novērtēja etorikoksiba iedarbību, ordinējot 60, 90 vai 120 mg vienu reizi dienā septiņas dienas, reimatoīdā artrīta pacientiem, kuri vienu reizi nedēļā lietoja metotreksāta devas no 7,5 līdz 20 mg. Etorikoksibs devā 60 un 90 mg neietekmēja metotreksāta plazmas koncentrāciju vai nieru klīrensu. Vienā pētījumā 120 mg etorikoksiba neietekmēja, bet otrā pētījumā 120 mg etorikoksiba paaugstināja metotreksāta koncentrāciju plazmā par 28% un samazināja metotreksāta nieru klīrensu par 13%. Ja vienlaicīgi ordinē etorikoksibu un metotreksātu, iesaka kontrolēt metotreksāta izraisīto toksicitāti.

Perorālie kontracepcijas līdzekļi: 21 dienu lietojot vienlaicīgi 60 mg etorikoksiba un perorālos kontracepcijas līdzekļus, kas satur 35 mikrogramus etinilestradiola (EE) un 0,5 līdz 1 mg noretindrona, EE līdzsvara koncentrācijas AUC_{0-24st} palielinājās par 37%. Lietojot 120 mg etorikoksiba ar tiem pašiem perorālajiem kontracepcijas līdzekļiem, vai nu vienlaicīgi vai ar 12 stundu intervālu, EE līdzsvara koncentrācijas AUC_{0-24st} paaugstinājās par 50 līdz 60%. EE koncentrācijas pieaugums jāņem vērā, ja izvēlas perorālo kontracepcijas līdzekli, ko lieto vienlaicīgi ar etorikoksibu.

Hormonālā aizstājterapija (HAT): 28 dienas lietojot etorikoksibu 120 mg vienlaicīgi ar hormonālās aizstājterapijas līdzekļiem, kas satur konjugētos estrogēnus (0,625 mg PREMARINTM), palielinājās līdzsvara

koncentrācijas AUC_{0-24st} nekonjugētajam estronam (41%), ekvilīnam (76%) un 17- β -estradiolam (22%). Etorikoksiba ilgstošai lietošanai ieteikto devu (30, 60 un 90 mg) ietekme nav pētīta. Etorikoksiba 120 mg ietekme uz līdzsvara koncentrācijas AUC_{0-24st} šīm PREMARIN estrogēnu sastāvdaļām bija uz pusi mazāka kā tikai ar PREMARIN novērotā, un deva palielinājās no 0,625 līdz 1,25 mg. Šīs palielināšanās klīniskā nozīme nav zināma, un lielāku PREMARIN devu lietošana vienlaicīgi ar etorikoksibu nav pētīta. Jāņem vērā estrogēnu koncentrācijas pieaugums, ja izvēlas postmenopauzes terapiju, ko lieto kopā ar etorikoksibu, jo palielināta estrogēnu iedarbība var paaugstināt ar HAT saistīto nevēlamo blakusparādību risku.

Prednizons/prednizolons: zāļu savstarpējās mijiedarbības pētījumos etorikoksibs klīniski nozīmīgi neietekmēja prednizona/prednizolona farmakokinētiku.

Digoksīns: veseliem brīvprātīgajiem, ordinējot 120 mg etorikoksiba vienu reizi dienā 10 dienas, tas neietekmēja digoksīna līdzsvara stāvokļa AUC_{0-24st} vai elimināciju caur nierēm. Digoksīna C_{max} palielinājās par apmēram 33%. Lielākai daļai pacientu šī palielināšanās nav būtiska. Tomēr pacienti ar paaugstinātu digoksīna toksicitātes risku rūpīgi jānovēro, ja vienlaicīgi ordinē etorikoksibu un digoksīnu.

Etorikoksiba iedarbība uz zālēm, ko metabolizē sulfotransferāzes

Etorikoksibs ir cilvēka sulfotransferāzes aktivitātes inhibitors, īpaši SULT1E1, un to pierāda etinilestradiola koncentrācijas paaugstināšanās serumā. Tā kā pašreiz ir ierobežota pieredze par vairāku sulfotransferāžu iedarbību un to iedarbības klīniskā nozīme uz daudzām zālēm joprojām tiek novērtēta, jāievēro piesardzība, ja etorikoksibu ordinē vienlaicīgi ar citām zālēm, ko galvenokārt metabolizē cilvēka sulfotransferāzes (piem., perorālais salbutamols un minoksidils).

Etorikoksiba iedarbība uz zālēm, ko metabolizē CYP izoenzīmi

Pamatojoties uz pētījumiem *in vitro* nav sagaidāms, ka etorikoksibs inhibēs citohromus P450 (CYP), 1A2, 2C19, 2D6, 2E1 vai 3A4. Pētījumos, ordinējot veseliem brīvprātīgajiem 120 mg etorikoksiba dienā, novērtējot pēc eritromicīna izelpas testa, CYP3A4 aktivitāte netika ietekmēta.

Citu zāļu ietekme uz etorikoksiba farmakokinētiku

Galvenais etorikoksiba metabolisma ceļš ir atkarīgs no CYP enzīmiem. CYP3A4 veicina etorikoksiba metabolismu *in vivo*. *In vitro* pētījumi liecināja, ka arī CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 un CYP2C19 var katalizēt galveno metabolisma ceļu, bet to kvantitatīvā nozīme *in vivo* nav pētīta.

Ketokonazols: ketokonazols, spēcīgs CYP3A4 inhibitors, ordinēts veseliem brīvprātīgajiem 400 mg devā vienu reizi dienā 11 dienas, klīniski nozīmīgi neietekmē etorikoksiba reizes devas 60 mg farmakokinētiku (AUC palielinās par 43%).

Rifampicīns: vienlaicīgi ordinējot etorikoksibu ar rifampicīnu, spēcīgu CYP enzīmu induktoru, par 65% samazinās etorikoksiba plazmas koncentrācija. Šīs mijiedarbības rezultātā var atkārtoties slimības simptomi, ja etorikoksibu lieto vienlaicīgi ar rifampicīnu. Lai gan šī informācija varētu liecināt par etorikoksiba devas palielināšanas nepieciešamību, lielāku nekā norādīts katrai indikācijai etorikoksiba devu lietošana kopā ar rifampicīnu nav pētīta, tādēļ tas nav ieteicams (skatīt apakšpunktu 4.2).

Antacīdie līdzekļi: antacīdie līdzekļi etorikoksiba farmakokinētiku klīniski nozīmīgi neietekmē.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Grūtniecība

Sievietēm, kuras plāno grūtniecību, etorikoksibu, tāpat kā citus zināmos COX-2 inhibitorus, lietot neiesaka.

Nav pieejami klīniskie dati par etorikoksiba ietekmi uz grūtniecību. Pētījumi ar dzīvniekiem liecināja par reproduktīvo toksicitāti (skatīt apakšpunktu 5.3). Iespējamais risks grūtniecei nav zināms. Etorikoksibs, tāpat

kā citas zāles, kas inhibē prostaglandīnu sintēzi, var izraisīt dzemdes atoniju un priekšlaicīgu *ductus arteriosus* slēgšanos trešajā trimestrī. Grūtniecības laikā etorikoksibs ir kontrindicēts (skatīt apakšpunktu 4.3). Ja sievietei ārstēšanas laikā iestājas grūtniecība, etorikoksiba lietošana jāpārtrauc.

Zīdīšana

Nav zināms vai etorikoksibs izdalās cilvēka pienā. Etorikoksibs izdalās žurku mātišu pienā. Sievietes, kuras lieto etorikoksibu, nedrīkst barot bērnu ar krūti (skatīt apakšpunktus 4.3 un 5.3).

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi ar etorikoksibu, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr pacientiem, kuriem etorikoksiba lietošanas laikā var novērot reiboni, vertigo vai miegainību, jāizvairās vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Klīniskajos pētījumos etorikoksiba drošība tika novērtēta apmēram 7152 pacientiem, tai skaitā apmēram 4614 pacientiem ar OA, RA, hroniskām sāpēm muguras lejasdaļā vai ankilozējošo spondilītu (apmēram 600 pacienti ar OA vai RA tika ārstēti vienu gadu vai ilgāk).

Klīniskajos pētījumos vienu gadu vai ilgāk ar etorikoksibu ārstētiem OA vai RA pacientiem nevēlamo blakusparādību profils bija līdzīgs.

Klīniskajos pētījumos akūta podagras artrīta pacienti tika ārstēti ar etorikoksibu 120 mg vienu reizi dienā astoņas dienas. Šajos pētījumos novēroto blakusparādību profils bija līdzīgs kombinētajos OA, RA un hronisku muguras lejasdaļu sāpju pētījumos novērotajam.

Tika ziņots par šādām nevēlamajām blakusparādībām pacientiem, kuri lietoja etorikoksibu 60 mg vai 90 mg līdz 12 nedēļām OA, RA, hronisku muguras lejasdaļu sāpju vai ankilozējošā spondilīta klīniskajos pētījumos, MEDAL programmas pētījumos vai pēcreģistrācijas periodā, un tās bija biežākas, salīdzinot ar placebo:

[*Ļoti bieži (>1/10), bieži (>1/100 līdz <1/10), retāk (>1/1000 līdz <1/100), reti (>1/10000 līdz <1/1000), ļoti reti (<1/10000, ieskaitot atsevišķus gadījumus)*].

Infekcijas un parazitozes

Retāk: gastroenterīts, augšējo elpošanas ceļu infekcijas, urīnceļu infekcijas.

Imūnās sistēmas traucējumi

Ļoti reti: paaugstinātas jutības reakcijas, tai skaitā angioneirotiskā tūska, anafilaktiskas/anafilaktoīdas reakcijas, ieskaitot šoku.

Metabolisma un barošanās traucējumi

Bieži: tūska/šķidrums aizture.

Retāk: apetītes palielināšanās vai samazināšanās, ķermeņa masas pieaugums.

Psihiskie traucējumi

Retāk: trauksme, depresija, pazeminātas garīgās spējas.

Ļoti reti: apjukums, halucinācijas.

Nervu sistēmas traucējumi:

Bieži: reibonis, galvassāpes.

Retāk: garšas sajūtas traucējumi, bezmiegs, parestēzija/hipestēzija, miegainība.

Acu slimības

Retāk: redzes traucējumi, konjunktivīts.

Ausu un labirinta bojājumi

Retāk: troksnis ausīs, vertigo.

Sirds funkcijas traucējumi

Bieži: sirdsklauves.

Retāk: priekškambaru fibrilācija, sastrēguma sirds mazspēja, nespecifiskas izmaiņas EKG, miokarda infarkts*.

Asinsvadu sistēmas traucējumi

Bieži: hipertensija.

Retāk: pietūkums, cerebrovaskulāras parādības*, pārejoši išēmiski traucējumi.

Ļoti reti: hipertensīvā krīze.

Respiratorās, krūšu kurvja un videnes slimības

Retāk: klepus, aizdusa, deguna asiņošana.

Ļoti reti: bronhospazms.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Bieži: kuņģa un zarnu trakta darbības traucējumi (piem., vēdera sāpes, uzpūšanās, dedzināšana), caureja, dispepsija, diskomforta sajūta epigastrijā, slikta dūša.

Retāk: vēdera uzpūšanās, skābas atraugas, zarnu peristaltikas izmaiņas, aizcietējums, sausa mute, kuņģa un divpadsmitpirkstu zarnas čūla, kairinātas zarnas sindroms, barības vada iekaisums, mutes čūlas, vemšana, gastrīts.

Ļoti reti: peptiskā čūla, tai skaitā perforācija un asiņošana (galvenokārt gados vecākiem pacientiem).

Aknu un/vai žultsceļu traucējumi

Ļoti reti: hepatīts.

Ādas un zemādas audu bojājumi

Bieži: ekhimoze.

Retāk: sejas tūska, nieze, izsitumi.

Ļoti reti: nātrene, Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiskā epidermālā nekrolīze.

Skeleta-muskuļu, saistaudu un kaulu sistēmas bojājumi

Retāk: muskuļu krampji/spazmas, skeleta-muskuļu sāpes/stīvums.

Nieru un urīnceļu traucējumi

Retāk: proteinūrija.

Ļoti reti: nieru funkcijas traucējumi, tai skaitā nieru mazspēja, terapiju pārtraucot parasti atgriezeniska (skatīt 4.4).

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Bieži: astēnija/nogurums, gripai līdzīgi simptomi.

Retāk: sāpes krūtīs.

Izmeklējumi

Bieži: AIAT paaugstināšanās, AsAT paaugstināšanās.

* Kā liecina ilgstošu placebo un aktīvi kontrolētu klīnisko pētījumu datu analīze, selektīvo COX-2 inhibitoru lietošana bija saistīta ar paaugstinātu nopietnu arteriālo trombožu risku, tai skaitā miokarda infarktu un insultu. Ņemot vērā esošos datus (retāk) ir maz ticams, ka šādu gadījumu absolūtā riska pieaugums pārsniegs 1 % gadā.

Retāk: paaugstināts urea daudzums asinīs, kreatīna fosfokināzes paaugstināšanās, hematokrīta samazināšanās, hemoglobīna pazemināšanās, hiperkaliēmija, leikocītu un trombocītu skaita samazināšanās, seruma kreatinīna paaugstināšanās, urīnskābes pazemināšanās.

Ir ziņots par šādām nopietnām blakusparādībām, lietojot citus NPL, un tāpēc tās nevar izslēgt arī etorikoksibam: nefrotoksicitāte, tai skaitā intersticiāls nefrīts un nefrotiskais sindroms; hepatotoksicitāte, tai skaitā aknu funkcijas traucējumi, dzelte un pankreatīts.

4.9 Pārdozēšana

Klīniskajos pētījumos etorikoksiba reizes devas līdz 500 mg lietošana un vairākkārtēju devu līdz 150 mg/dienā lietošana 21 dienu neizraisīja nozīmīgu toksicitāti. Ir ziņots par akūtas pārdozēšanas gadījumiem ar etorikoksibu, lai gan vairumā gadījumu nav ziņots par nevēlamām blakusparādībām. Visbiežāk novērotās blakusparādības atbilda etorikoksiba drošības profilam (piemēram, KZ trakta parādības, kardiovaskulārās parādības).

Pārdozēšanas gadījumā iesaka veikt parastos pasākumus, piem., izvadīt neabsorbēto vielu no KZ trakta, veikt klīnisko novērošanu un, ja nepieciešams, veikt atbalstošas terapijas pasākumus.

Etorikoksibu nevar izvadīt ar hemodialīzi; nav zināms, vai etorikoksibu var izvadīt ar peritoneālās dialīzes palīdzību.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretiekaisuma un pretreimatisma līdzekļi, nesteroīdie līdzekļi, koksibi, ATĶ kods: M01 AH05

Darbības mehānisms

Klīnisko devu robežās etorikoksibs ir iekšķīgi lietojams, selektīvs ciklo-oksigenāzes-2 (COX-2) inhibitors.

Visos klīniskās farmakoloģijas pētījumos <ARCOXIA> izraisīja no devas atkarīgu COX-2 inhibīciju bez COX-1 inhibīcijas devās līdz 150 mg. Etorikoksibs neinhībē kuņģa prostaglandīnu sintēzi un neietekmē trombocītu funkcijas.

Ciklooksigenāze atbild par prostaglandīnu veidošanos. Ir identificētas divas izoformas: COX-1 un COX-2. COX-2 ir enzīma izoforma, ko inducē proinflammatorie kairinātāji. Tiek uzskatīts, ka COX-2 ir primāri atbildīga par sāpju, iekaisuma un drudža prostanoīdo mediatoru sintēzi. COX-2 ir arī iesaistīta ovulācijas, implantēšanās un *ductus arteriosus* slēgšanās procesos, nieru funkcijas regulācijā, centrālās nervu sistēmas funkcijās (drudža izraisīšana, sāpju uztvere un izziņas funkcija). Tā var ietekmēt arī čūlu sadzīšanu. COX-2 ir identificēta cilvēka audos ap kuņģa čūlu, bet tā saistība ar brūču sadzīšanas procesu nav noskaidrota.

Efektivitāte

Pacientiem ar osteoartrītu (OA) etorikoksibs 60 mg vienu reizi dienā būtiski samazināja sāpes un uzlaboja pacienta slimības stāvokļa pašnovērtējumu. Šo labvēlīgo iedarbību varēja novērot jau otrajā terapijas dienā un tā saglabājās līdz pat 52 nedēļām. Pētījumi, lietojot 30 mg etorikoksiba vienu reizi dienā, 12 nedēļu terapijas laikā pierādīja labāku efektivitāti kā placebo (izmantojot līdzīgus vērtējumus kā augstāk minētajos pētījumos). 6 nedēļas ilgos vairāku devu terapijas pētījumos visos 3 primārajos gala rādītājos etorikoksibs pa 60 mg uzrādīja būtiski labāku uzlabošanu kā 30 mg. Nav veikti 30 mg devas pētījumi pacientiem ar osteoartrītu rokas locītavās.

Pacientiem ar reimatoīdo artrītu (RA) etorikoksibs 90 mg vienu reizi dienā būtiski samazināja sāpes, iekaisumu un uzlaboja kustīgumu. Šī labvēlīgā iedarbība saglabājās visu 12 terapijas nedēļu laikā.

Pacientiem ar akūtu podagras artrītu etorikoksibs, ko lietoja pa 120 mg vienu reizi dienā astoņas dienas, atviegloja vidēji stipras līdz ļoti stipras locītavu sāpes un iekaisumu, salīdzinot ar indometacīnu pa 50 mg trīs reizes dienā. Sāpju samazināšanos varēja novērot jau četras stundas pēc terapijas sākšanas.

Pacientiem ar ankilozējošo spondilītu etorikoksibs 90 mg vienu reizi dienā būtiski samazināja muguras sāpes, iekaisumu, stīvumu un uzlaboja funkcionalitāti. Etorikoksiba klīniskais ieguvums tika novērots jau otrajā dienā pēc terapijas uzsākšanas un saglabājās visu 52 nedēļu ārstēšanas periodu.

Pētījumos, kuri speciāli tika veidoti tā, lai novērtētu etorikoksiba darbības sākšanos, iedarbība tika novērota jau 24 minūtes pēc devas lietošanas.

Drošība

MEDAL (Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term) pētījumu programma

MEDAL programma bija prospektīva dizaina kardiovaskulārās (KV) drošības rezultātu programma, kas apvienoja datus no trim randomizētiem, dubultmaskētiem, aktīva salīdzinošā preparāta kontrolētiem pētījumiem - MEDAL pētījuma, EDGE II un EDGE.

MEDAL pētījums bija pētījums ar mērķi noskaidrot KV iznākumu 17804 OA un 5700 RA pacientiem, kurus ārstēja ar 60 mg (OA) vai 90 mg (OA un RA) etorikoksiba vai 150 mg diklofeneka dienā vidēji 20,3 mēnešus (maksimāli 42,3 mēnešus, vidēji 21,3 mēnešus). Šajā plašajā pētījumā tika reģistrētas tikai nopietnas nevēlamas blakusparādības un blakusparādību izraisīta lietošanas pārtraukšana.

EDGE un EDGE II pētījumi salīdzināja etorikoksiba un diklofenaka panesamību kuņģa un zarnu traktā. EDGE pētījumā bija iesaistīti 7111 OA pacienti, kurus ārstēja ar etorikoksiba 90 mg devu dienā (1,5 reizes pārsniedz rekomendēto devu OA gadījumā) vai diklofenaku 150 mg dienā vidēji 9,1 mēnešus (maksimāli 16,6, vidēji 11,4 mēnešus). EDGE II pētījumā bija iesaistīti 4086 RA pacienti, kurus ārstēja ar etorikoksibu 90 mg dienā vai diklofenaku 150 mg dienā vidēji 19,2 mēnešus (maksimāli 33,1 mēnešus, vidēji 24 mēnešus).

Apvienotajā MEDAL programmā 34701 pacients ar OA un RA tika ārstēts vidēji 17,9 mēnešus (maksimāli 42,3 mēnešus, vidēji 16,3 mēnešus), un aptuveni 12800 pacienti ārstēšanu saņēma vairāk kā 24 mēnešus. Programmā iesaistītajiem pacientiem pētījumu sākumā bija plašs kardiovaskulāro un kuņģa un zarnu trakta riska faktoru spektrs. Tika izslēgti pacienti ar nesenu notikušu miokarda infarktu, koronāro artēriju šuntēšanu vai perkutāno koronāro operāciju iepriekšējo 6 mēnešu laikā. Pētījumu laikā bija atļauts lietot gastroprotektīvos līdzekļus un mazas aspiřina devas.

Kopējie dati par drošību:

Nozīmīgas atšķirības etorikoksiba un diklofenaka trombotisko kardiovaskulāro blakusparādību skaita ziņā netika novērotas. Kardioenālas nevēlamās blakusparādības etorikoksiba grupā tika novērotas biežāk kā diklofenaka grupā, un šī iedarbība bija atkarīga no devas (konkrētos rezultātus skatīt zemāk). Ar kuņģa un zarnu traktu un aknām saistītas nevēlamās blakusparādības daudz biežāk tika novērotas diklofenaka grupā nekā etorikoksiba grupā. EDGE un EDGE II novērotās blakusparādības un par nopietnām uzskatītās blakusparādības vai blakusparādības, kā rezultātā tika pārtraukta piedalīšanās MEDAL pētījumā, biežāk novēroja ar etorikoksiba nekā diklofenaka grupā.

Kardiovaskulārās drošības dati:

Konstatētais nopietno trombotisko kardiovaskulāro blakusparādību skaits (kas sastāvēja no sirds, cerebrovaskulārajām un perifēro asinsvadu parādībām) etorikoksiba un diklofenaka grupā bija līdzīgs, un dati apkopoti tabulā zemāk. Nebija statistiski ticamas atšķirības trombotisko parādību skaita ziņā etorikoksibam un diklofenakam visās analizētajās apakšgrupās, ieskaitot pacientus, kuriem pētījuma sākumā bija dažādi kardiovaskulārā riska faktori. Apskatot atsevišķi, apstiprinātu trombotisko kardiovaskulāro nopietno blakusparādību relatīvais risks bija līdzīgs etorikoksibam 60 mg vai 90 mg, salīdzinot ar diklofenaku 150 mg.

1. Tabula. Apstiprinātais trombotisko KV notikumu rādītājs (apvienotā MEDAL programma)			
	Etorikoksibs (N=16819) 25836 pacientgadi	Diklofenaks (N=16483) 24766 pacientgadi	Terapiju salīdzinājums
	Rādītājs[§] (95% TI)	Rādītājs[§] (95% TI)	Relatīvais risks (95% TI)
Apstiprinātas nopietnās trombotiskās kardiovaskulārās nevēlamās blakusparādības			
Atbilstoši protokolam	1,24 (1,11; 1,38)	1,30 (1,17; 1,45)	0,95 (0,81; 1,11)
Uzsākta ārstēšana	1,25 (1,14; 1,36)	1,19 (1,08; 1,30)	1,05 (0,93; 1,19)
Apstiprinātas kardiālas parādības			
Atbilstoši protokolam	0,71 (0,61; 0,82)	0,78 (0,68; 0,90)	0,90 (0,74; 1,10)
Uzsākta ārstēšana	0,69 (0,61; 0,78)	0,70 (0,62; 0,79)	0,99 (0,84; 1,17)
Apstiprinātas cerebrovaskulāras parādības			
Atbilstoši protokolam	0,34 (0,28; 0,42)	0,32 (0,25; 0,40)	1,08 (0,80; 1,46)
Uzsākta ārstēšana	0,33 (0,28; 0,39)	0,29 (0,24; 0,35)	1,12 (0,87; 1,44)
Apstiprinātas perifēro asinsvadu parādības			
Atbilstoši protokolam	0,20 (0,15; 0,27)	0,22 (0,17; 0,29)	0,92 (0,63; 1,35)
Uzsākta ārstēšana	0,24 (0,20; 0,30)	0,23 (0,18; 0,28)	1,08 (0,81; 1,44)
[§] parādību skaits uz 100 pacientgadiem; TI= ticamības intervāls N= kopējais protokola populācijā iesaistīto pacientu skaits Atbilstoši protokolam: visas parādības pētījuma terapijas laikā vai līdz 14 dienām pēc pabeigšanas (izslēgti: pacienti, kuri lietoja < 75% no pētījuma zālēm vai lietoja ne-pētījuma NPL >10% no pētījuma laika). Uzsākta ārstēšana: visas apstiprinātās parādības līdz pat pētījuma beigām (ieskaitot pacientus, kuri iespējams tika pakļauti ne-pētījuma terapijai pēc pētījuma terapijas pabeigšanas). Kopējais randomizēto pacientu skaits n=17412 etorikoksiba un 17289 diklofenaka grupā.			

KV mirstība, kā arī kopējā mirstība, etorikoksiba un diklofenaka terapijas grupās bija līdzīga.

Kardiorenālas parādības:

Aptuveni 50 % MEDAL pētījumā iesaistīto pacientu anamnēzē pētījuma sākumā bija hipertensija. Statistiski ticami vairāk pacientu pētījumu pārtrauca ar hipertensiju saistītu blakusparādību dēļ etorikoksiba grupā, salīdzinot ar diklofenaku. Sastrēguma sirds mazspējas nevēlamo blakusparādību sastopamība (pārtraukšana vai nopietns gadījums) bija līdzīga etorikoksibam 60 mg, salīdzinot ar diklofenaku 150 mg; tomēr šo parādību skaits bija lielāks etorikoksiba 90 mg grupā, salīdzinot ar diklofenaka 150 mg grupu (statistiski ticami etorikoksibam 90 mg, salīdzinot ar diklofenaku 150 mg MEDAL OA pacientu grupā). Sastrēguma sirds mazspējas nevēlamo blakusparādību sastopamība (gadījumi, kas bija nopietni un izraisīja hospitalizāciju vai neatliekamās palīdzības nodaļas apmeklējumu) etorikoksibam, salīdzinot ar diklofenaku 150 mg, nebija būtiski lielāka, un šis efekts bija atkarīgs no devas. Lietošanas pārtraukšanu ar tūsku saistītu nevēlamo blakusparādību dēļ biežāk novēroja etorikoksibam kā diklofenakam 150 mg, un šis efekts bija atkarīgs no devas (statistiski ticami etorikoksibam 90 mg, bet ne etorikoksibam 60 mg).

Kardiorenālie rezultāti no EDGE un EDGE II saskanēja ar MEDAL pētījumā aprakstītajiem.

Atsevišķos MEDAL programmas pētījumos ar etorikoksibu (60 mg vai 90 mg) absolūtais pārtraukšanu skaits jebkurā no terapijas grupām bija līdz pat 2,6% hipertensijas dēļ, līdz 1,9% tūskas dēļ un līdz 1,1% sastrēguma sirds mazspējas dēļ, biežāk pārtraukšanu novēroja etorikoksiba 90 mg grupā, nekā etorikoksiba 60 mg grupā.

MEDAL programmas rezultāti par panesamību kuņģa un zarnu traktā

Katrā no trīs MEDAL programmas pētījumiem ar etorikoksibu novēroja ticami mazāku terapijas pārtraukšanas skaitu jebkādu klīnisku (piemēram, dispepsija, sāpes vēderā, čūla) KZ trakta nevēlamo blakusparādību dēļ, salīdzinot ar diklofenaku. Lietošanas pārtraukšanas rādītājs nevēlamu klīnisku KZ trakta parādību dēļ, rēķinot uz simts pacientgadiem visa pētījuma laikā, bija šāds: 3,23 etorikoksiba un 4,96 diklofenaka grupā MEDAL pētījumā; 9,12 etorikoksiba un 12,28 diklofenaka grupā EDGE pētījumā un 3,71 etorikoksiba un 4,81 diklofenaka grupā EDGE II pētījumā.

MEDAL programmas rezultāti par drošību attiecībā uz kuņģa un zarnu traktu
Kopumā augšējā KZ trakta parādības ietvēra perforācijas, čūlas un asiņošanas. Kopējumā augšējā KZ trakta parādību, ko uzskatīja par komplikātiem, apakšgrupa ietvēra perforācijas, obstrukcijas un komplikētas asiņošanas; augšējā KZ trakta parādību, ko neuzskatīja par komplikētām, apakšgrupa ietvēra vienkāršas asiņošanas un vienkāršas čūlas. Ticami mazāku kopējo augšējā KZ trakta parādību skaitu novēroja etorikoksiba grupā, salīdzinot ar diklofenaka grupu. Nebija ticamas atšķirības etorikoksiba un diklofenaka izraisīto komplikēto parādību skaita ziņā. Apakšgrupā ar novērotām augšējā KZ trakta asiņošanām (gan komplikētas, gan vienkāršas) nozīmīgas atšķirības etorikoksiba un diklofenaka grupās nenovēroja. Pacientiem, kuri vienlaikus lietoja mazas aspirīna devas (aptuveni 33% pacientu), etorikoksiba pārākums attiecībā uz augšējā KZ trakta parādībām, salīdzinot ar diklofenaku, nebija statistiski nozīmīgs.

Apstiprināto komplikēto un vienkāršo augšējā KZ trakta daļas klīnisko parādību (perforāciju, čūlu un asiņošanu (PČA)) rādītājs, rēķinot uz simts pacientgadiem, bija 0,67 (95% TI 0,57; 0,77), lietojot etorikoksibu, un 0,97 (95% TI 0,85; 1,1), lietojot diklofenaku, ar relatīvo risku 0,69 (95% TI 0,57; 0,83).

Tika vērtēts apstiprināto augšējā KZ trakta parādību skaits gados vecākiem pacientiem, un lielāko samazinājumu novēroja pacientiem ≥ 75 gadiem (1,35 [95% TI 0,94; 1,87], salīdzinot ar 2,78 [95% TI 2,14; 3,56] uz simts pacientgadiem, attiecīgi etorikoksibam un diklofenakam.

Apstiprināto apakšējās KZ trakta daļas klīnisko parādību (tievās vai resnās zarnas perforācija, obstrukcija vai asiņošana (POA)) skaits etorikoksiba un diklofenaka grupā būtiski neatšķīrās.

MEDAL programmas rezultāti par drošību attiecībā uz aknām
Etorikoksiba grupā, salīdzinot ar diklofenaku, novēroja statistiski ticami mazāku pārtraukšanu skaitu, ko izraisīja ar aknām saistītas nevēlamās blakusparādības. Apvienotajā MEDAL programmā 0,3% etorikoksiba grupas pacientu un 2,7% diklofenaka grupas pacientu lietošanu pārtrauca ar aknām saistītu nevēlamo blakusparādību dēļ. Rādītājs uz simts pacientgadiem, bija 0,22 etorikoksiba un 1,84 diklofenaka grupā (p vērtība bija $<0,001$ etorikoksiba grupā, salīdzinot ar diklofenaku). Tomēr lielākā daļa MEDAL programmā novēroto nevēlamo ar aknām saistīto blakusparādību nebija nopietnas.

Papildus dati par drošību attiecībā uz trombotiskām kardiovaskulārām parādībām

Klīniskajos pētījumos, izņemot MEDAL programmas pētījumus, aptuveni 3100 pacientu tika ārstēti ar etorikoksibu ≥ 60 mg dienā 12 nedēļas vai ilgāk. Netika novērotas atšķirības apstiprinātu nopietnu trombotisko kardiovaskulāro parādību skaita ziņā pacientiem, kuri lietoja etorikoksibu ≥ 630 mg vai nenaprosēna NPL. Tomēr šādu gadījumu skaits bija lielāks pacientiem, kuri lietoja etorikoksibu, salīdzinot ar tiem, kuri lietoja naproksēnu 500 mg divas reizes dienā. Pētījumos, kuru ilgums bija tikai no 6 līdz 12 nedēļām, nekonstatēja būtiskas atšķirības šo parādību skaita ziņā pacientiem, kuri saņēma etorikoksibu vai placebo. Dažu COX-1 inhibējošo NPL un selektīvo COX-2 inhibitoru antiagregantu darbības atšķirībai var būt klīniska nozīme pacientiem ar trombemboliju risku. Selektīvie COX-2 inhibitori samazina sistēmisko (un tāpēc, iespējams, endotēlija) prostaciklīna veidošanos, neietekmējot tromboksānu trombocītos. Šo novērojumu klīniskā nozīme nav noskaidrota.

Papildus dati par drošību attiecībā uz kuņģa un zarnu traktu

Divos 12 nedēļu ilgos dubultmaskētos endoskopijas pētījumos kuņģa-zarnu trakta čūlu kumulatīvās incidences rādītājs pacientiem, kuri tika ārstēti ar etorikoksibu 120 mg vienreiz dienā, bija ievērojami mazāks nekā pacientiem, kuri tika ārstēti vai nu ar naproksēnu 500 mg divas reizes dienā vai ibuprofēnu 800 mg trīs reizes dienā. Čūlu kumulatīvās incidences rādītājs bija augstāks etorikoksiba grupā, salīdzinot ar placebo.

Nieru funkcijas pētījumi gados vecākiem pacientiem

Randomizētā, dubultklā, placebo kontrolētā, paralēlu grupu 15 dienu ilgā pētījumā vērtēja etorikoksiba (90 mg), celekoksiba (200 mg divas reizes dienā), naproksēna (500 mg divas reizes dienā) terapijas un placebo ietekmi uz nātrija urīna ekskreciju, asinsspiedienu un citiem nieru funkciju rādītājiem 60 līdz 85 gadus veciem pacientiem ar diētu 200 mEq nātrija dienā. Etorikoksibam, celekoksibam un naproksēnam bija līdzīga ietekme uz nātrija urīna ekskreciju visu 2 terapijas nedēļu laikā. Visas aktīvās vielas izraisīja relatīvu, salīdzinot ar placebo, sistoliskā asinsspiediena paaugstināšanos; tomēr etorikoksibam, salīdzinot ar celekoksibu un naproksēnu, 14. dienā tika novērots būtisks pieaugums (vidējās izmaiņas, salīdzinot ar izejas sistolisko asinsspiedienu: etorikoksibam 7,7 mmHg, celekoksibam 2,4 mmHg, naproksēnam 3,6 mmHg).

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Absorbcija

Iekšķīgi lietots etorikoksibs labi uzsūcas. Absolūtā bioloģiskā pieejamība ir aptuveni 100 %. Lietojot devu 120 mg vienreiz dienā līdz līdzsvara koncentrācijai, maksimālā koncentrācija plazmā (vidējais ģeometriskais $C_{max}=3,6 \mu\text{g/ml}$) tika konstatēta aptuveni 1 stundu (T_{max}) pēc lietošanas tukšā dūšā pieaugušajiem. Vidējais ģeometriskais zemlīknes zemlīknes (AUC_{0-24h}) bija $37,8 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$. Visā klīnisko devu diapazonā etorikoksiba farmakokinētika ir lineāra.

Lietošanai kopā ar pārtiku (taukiem bagāta maltīte) nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz 120 mg etorikoksiba absorbcijas apjomu. Absorbcijas rādītāja ietekmes rezultātā C_{max} samazinājās par 36 % un T_{max} palielinājās par 2 stundām. Šiem datiem nav klīniskas nozīmes. Klīniskos pētījumos etorikoksibu nozīmēja neatkarīgi no ēdienreizēm.

Izplatība

Koncentrācijas diapazonā 0,05 līdz 5 $\mu\text{g/ml}$ aptuveni 92 % etorikoksiba saistās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām. Cilvēkam līdzsvara koncentrācijas izplatības tilpums (V_{dss}) ir aptuveni 120 l.

Etorikoksibs šķērso placentāro barjeru žurkām un trušiem, kā arī hematoencefālo barjeru žurkām.

Metabolisms

Etorikoksibs intensīvi metabolizējas, un <1 % devas tika atklāts neizmainītā veidā urīnā. Galveno metabolisma ceļu, veidojot 6'-hidroksimetil atvasinājumu, katalizē CYP enzīmi. Pētījumos *in vivo* tika konstatēts, ka CYP3A4 veicina etorikoksiba metabolismu. *In vitro* pētījumi liecināja, ka CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 un CYP2C19 katalizē arī galveno metabolisma ceļu, bet to kvantitatīvie rādītāji *in vivo* nav pētīti.

Cilvēkam identificēti pieci metabolīti. Galvenais metabolīts ir etorikoksiba 6'-karboksilskābes atvasinājums, kas rodas tālāk oksidējoties 6'-hidroksimetil atvasinājumam. Šie galvenie metabolīti vai nu neuzrāda nosakāmu (izmērāmu) ciklooksigenāzes inhibīcijas aktivitāti vai arī ir tikai vāji aktīvi COX-2 inhibitori. Neviens no šiem metabolītiem neinhibē COX-1.

Eliminācija

Pēc vienas 25 mg radioaktīvi iezīmētas intravenozas etorikoksiba devas veseliem subjektiem 70 % radioaktivitātes tika konstatēts urīnā un 20 % fēcēs, pārsvarā metabolītu veidā. Mazāk nekā 2 % tika konstatēts neizmainītā veidā.

Etorikoksiba eliminācija notiek gandrīz vienīgi metabolisma ceļā ar sekojošu izdalīšanos ar urīnu. Etorikoksiba līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta 7 dienās pēc 120 mg devas lietošanas vienreiz dienā, uzkrāšanās rādītājs ir 2, bet atbilstošais eliminācijas pusperiods - aptuveni 22 stundas. Plazmas klīrenss pēc intravenozas 25 mg devas ir aptuveni 50 ml/min.

Raksturojums pacientiem

Gados vecāki pacienti

Farmakokinētika gados vecākiem pacientiem (65 gadu veciem un vecākiem) ir līdzīga kā jauniem cilvēkiem.

Dzimums

Etorikoksiba farmakokinētika vīriešiem un sievietēm ir līdzīga .

Aknu funkcijas traucējumi

Pacientiem ar vieglu aknu mazspēju (5-6 punkti pēc *Child-Pugh* skalas), kuriem ordinēja etorikoksibu 60 mg vienreiz dienā, bija vidēji par 16 % augstāks AUC nekā veseliem brīvprātīgajiem, kuri saņēma tādu pašu kursu. Pacientiem ar vidēji smagiem aknu funkcijas traucējumiem (7-9 punkti pēc *Child-Pugh* skalas), kuriem ordinēja etorikoksibu 60 mg **katru otro dienu**, bija līdzīgs AUC kā veseliem brīvprātīgajiem, kuri lietoja 60 mg katru dienu: šai pacientu grupai nav veikti pētījumi ar 30 mg etorikoksiba vienu reizi dienā. Nav klīnisko un farmakokinētisko datu par zāļu lietošanu pacientiem ar smagiem aknu funkcijas traucējumiem (≥ 10 punkti pēc *Child-Pugh* skalas). (Skatīt apakšpunktus 4.2 un 4.3).

Nieru funkciju traucējumi

Vienas 120 mg etorikoksiba devas farmakokinētika pacientiem ar vidēju vai smagu nieru mazspēju un dializējamiem pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā ievērojami neatšķīrās no farmakokinētikas veseliem brīvprātīgajiem. Hemodialīzei bija niecīga nozīme izvadīšanā (dialīzes klīrenss aptuveni 50 ml/min). (Skatīt apakšpunktus 4.3 un 4.4).

Bērni

Etorikoksiba farmakokinētika bērniem (vecums <12 gadiem) nav pētīta.

Farmakokinētikas pētījumā (N=16), kas veikts pusaudžu vidū (vecumā no 12 līdz 17 gadiem), farmakokinētika pusaudžiem ar ķermeņa masu 40 līdz 60 kg, lietojot 60 mg etorikoksiba vienreiz dienā, un pusaudžiem ar ķermeņa masu >60 kg, lietojot etorikoksibu 90 mg vienreiz dienā, bija līdzīga kā pieaugušu cilvēku, kuri lieto 90 mg etorikoksiba vienreiz dienā, farmakokinētikai. Etorikoksiba drošība un efektivitāte bērniem nav noteikta. (Skatīt apakšpunktu 4.2 „Lietošana bērniem”).

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Preklīniskajos standartpētījumos etorikoksibs neuzrādīja genotoksisku ietekmi. Etorikoksibs nebija kancerogēns pelēm. Žurkām ievadot devu, kas 2 reizes pārsniedza dienas devu cilvēkiem [90mg], pie sistemātiskas aptuveni divus gadus ilgas ikdienas iedarbības, attīstījās hepatocelulāras un vairogdziedzera folikulāro šūnu adenomas. Hepatocelulārā un vairogdziedzera folikulāro šūnu adenomas ir sugu specifiskas aknu CYP enzīmu indukcijas sekas žurkām. Etorikoksibs neuzrādīja spēju izsaukt aknu CYP enzīmu indukciju cilvēkiem.

Žurkām kuņģa un zarnu trakta toksicitāte palielinājās, pieaugot etorikoksiba devai un ekspozīcijas laikam, palielinājās kuņģa un zarnu trakta toksicitāte. 14. toksicitātes pētījumu nedēļā, lietojot devas, kas pārsniedza terapeitiskās devas cilvēkiem, etorikoksibs izraisīja kuņģa un zarnu trakta čūlas. 53. un 106. toksicitātes pētījumu nedēļā kuņģa un zarnu trakta čūlas tika novērotas pie devām, kas salīdzināmas ar cilvēkam lietotajām terapeitiskajām devām. Suņiem nieru un kuņģa un zarnu trakta bojājumi tika novēroti pie lielākām devām.

Etorikoksibs nebija teratogēns reproduktīvās toksicitātes pētījumos, ko veica žurkām ievadot 15 mg/kg/dienā (pamatojoties uz sistēmisko iedarbību tas apmēram 1,5 reizes pārsniedz cilvēka dienas devu [90 mg]). Trušiem tika novērota ar ārstēšanu saistītu sirds-asinsvadu anomāliju skaita palielināšanās, lietojot devas, kas zemākas par cilvēkam lietoto dienas devu (90 mg). Taču ar ārstēšanu saistītas ārējas un augļa skeleta anomālijas nekonstatēja. Žurkām un trušiem, lietojot devas, kas lielākas vai vienādas ar 1,5 reizes lielākām devām nekā lieto cilvēkiem, novēroja no devas atkarīgu pēcimplantācijas augļa zudumu palielināšanos (skatīt apakšpunktus 4.3 un 4.6).

Etorikoksibs izdalās žurku mātišu pienā apmēram divas reizes mazākā koncentrācijā kā plazmā. Tika novērota ķermeņa masas samazināšanās mazuļiem, kuru mātēm mazuļu zīdīšanas laikā tika ievadīts etorikoksibs.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Tabletes saturs:

Kalcija hidrogenfosfāts (bezūdens)

Nātrija kroskarmeloze

Magnija stearāts

Mikrokristāliskā celuloze.

Tabletes apvalks:

Karnaubas vasks

Laktozes monohidrāts

Hipromeloze

Titāna dioksīds (E171)

Triacetīns.

30 mg, 60 mg un 120 mg tabletes satur arī indigokarmīna laku (E132) un dzeltenu dzelzs oksīdu (E172).

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Pudeles: Uzglabāt cieši noslēgtā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Blisteri: Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

30 mg

Alumīnija/alumīnija blisteri iepakojumos pa 7 un 28 tabletēm.

60, 90 un 120 mg

Alumīnija/alumīnija blisteri iepakojumos pa 2, 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 98 vai 100 tabletēm.

Alumīnija/alumīnija blisteri (reizes devas) iepakojumos ar 50 vai 100 tabletēm.

Baltas, apaļas, ABPE pudeles ar baltu polipropilēna vāciņu, kas satur 30 tabletes un divus 1 g konteinerus ar mitrumu uzsūcošu vielu vai 90 tabletes un vienu 1 g konteinerus ar mitrumu uzsūcošu vielu.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Norādījumi par sagatavošanu lietošanai un iznīcināšanu.

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

[Skatīt pielikumu I - aizpilda nacionāli]

{Nosaukums un adrese}

<{tel}>
<{fakss}>
<{e-pasts}>

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

[Aizpilda nacionāli]

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

[Aizpilda nacionāli]

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

[Aizpilda nacionāli]

MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ARCOXIA (skatīt pielikumu I) 30 mg apvalkotās tabletes
ARCOXIA (skatīt pielikumu I) 60 mg apvalkotās tabletes
ARCOXIA (skatīt pielikumu I) 90 mg apvalkotās tabletes
ARCOXIA (skatīt pielikumu I) 120 mg apvalkotās tabletes
[Skatīt pielikumu I - aizpilda nacionāli]

Etoricoxib

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra apvalkotā tablete satur 30 mg etorikoksiba.
Katra apvalkotā tablete satur 60 mg etorikoksiba.
Katra apvalkotā tablete satur 90 mg etorikoksiba.
Katra apvalkotā tablete satur 120 mg etorikoksiba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Laktoze (sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā).

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30mg

7 apvalkotās tabletes
28 apvalkotās tabletes

60 mg – 90 mg -120mg

2 apvalkotās tabletes
5 apvalkotās tabletes
7 apvalkotās tabletes
10 apvalkotās tabletes
14 apvalkotās tabletes
20 apvalkotās tabletes
28 apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes
50 apvalkotās tabletes
84 apvalkotās tabletes
98 apvalkotās tabletes
100 apvalkotās tabletes
50 apvalkotās tabletes (reizes deva)
100 apvalkotās tabletes (reizes deva)
30 apvalkotās tabletes (ABPE pudeles)
90 apvalkotās tabletes (ABPE pudeles)

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Pudeles
Uzglabāt cieši noslēgtā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Blisteri

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀĻUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

[Skatīt pielikumu I – aizpilda nacionāli]

{Nosaukums un adrese}

<{tel}>

<{fakss}>

<{e-pasts}>

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

[Aizpilda nacionāli]

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

[Aizpilda nacionāli]

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

[Aizpilda nacionāli]

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

[Aizpilda nacionāli]

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ARCOXIA (skatīt pielikumu I) 30 mg apvalkotās tabletes
ARCOXIA (skatīt pielikumu I) 60 mg apvalkotās tabletes
ARCOXIA (skatīt pielikumu I) 90 mg apvalkotās tabletes
ARCOXIA (skatīt pielikumu I) 120 mg apvalkotās tabletes
[Skatīt pielikumu I - aizpilda nacionāli]

Etoricoxib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

[Skatīt pielikumu I – aizpilda nacionāli]

MSD

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ
ABPE PUDELE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

ARCOXIA (skatīt pielikumu I) 60 mg apvalkotās tabletes
ARCOXIA (skatīt pielikumu I) 90 mg apvalkotās tabletes
ARCOXIA (skatīt pielikumu I) 120 mg apvalkotās tabletes
[Skatīt pielikumu I - aizpilda nacionāli]

Etoricoxib

2. LIETOŠANAS METODE

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

30 apvalkotās tabletes (ABPE pudeles)
90 apvalkotās tabletes (ABPE pudeles)

6. CITA

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

ARCOXIA (skatīt pielikumu I) 30 mg apvalkotās tabletes
ARCOXIA (skatīt pielikumu I) 60 mg apvalkotās tabletes
ARCOXIA (skatīt pielikumu I) 90 mg apvalkotās tabletes
ARCOXIA (skatīt pielikumu I) 120 mg apvalkotās tabletes

[Skatīt pielikumu I - aizpilda nacionāli]

Etoricoxib

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir <ARCOXIA> un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms <ARCOXIA> lietošanas
3. Kā lietot <ARCOXIA>
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt <ARCOXIA>
6. Sīkāka informācija

1. KAS IR <ARCOXIA> UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

- <ARCOXIA> ir viens no zāļu grupas medikamentiem, ko sauc par selektīvajiem COX-2 inhibitoriem. Tie pieder pie zālēm, ko sauc par nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL).
- <ARCOXIA> palīdz samazināt locītavu un muskuļu sāpes un pietūkumu (iekaisumu) cilvēkiem ar osteoartrītu, reimatoīdo artrītu, ankilozējošo spondilītu un podagra.

Kas ir osteoartrīts?

Osteoartrīts ir locītavu slimība. Tā rodas skrimšļa, kas klāj kaulu galus, pakāpeniskas sairšanas rezultātā. Tas izraisa pietūkumu (iekaisumu), sāpes, jutīgumu, stīvumu un kustību ierobežojumu.

Kas ir reimatoīdais artrīts?

Reimatoīdais artrīts ir hroniska, iekaisīga locītavu slimība. Tā izraisa sāpes, stīvumu, pietūkumu un progresējošus locītavu kustību traucējumus. Tā izraisa iekaisumu arī citos organisma rajonos.

Kas ir podagra?

Podagra ir slimība, kam raksturīgas pēkšņas, periodiskas lēkmes ar ļoti sāpīgu locītavu iekaisumu un apsārtumu. To izraisa minerālu kristālu nogulsņēšanās locītavās.

Kas ir ankilozējošais spondilīts?

Ankilozējošais spondilīts ir mugurkaula un lielo locītavu iekaisuma slimība.

2. PIRMS <ARCOXIA> LIETOŠANAS

Nelietojiet <ARCOXIA> šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret etorikoksibu vai kādu citu <ARCOXIA> sastāvdaļu (skatīt 6. punktu: Sīkāka informācija);
- ja Jums ir alerģija pret nesteroidiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL), tai skaitā aspirīnu un COX-2 inhibitoriem (skatīt 4. punktu: Iespējamās blakusparādības);
- ja Jums ir aktīva kuņģa čūla vai kuņģa vai zarnu asiņošana;
- ja Jums ir smaga aknu slimība;
- ja Jums ir smaga nieru slimība;
- ja Jūs esat grūtniece vai domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai barojat bērnu ar krūti (Skatīt "Grūtniecība un zīdīšanas periods");
- ja Jums ir mazāk par 16 gadiem;
- ja Jums ir iekaisīga zarnu slimība, piemēram, Krona slimība, čūlainais kolīts vai kolīts;
- ja ārsts Jums ir diagnosticējis sirds problēmas, tai skaitā sirds mazspēju (vidēji smagu vai smagu), stenokardiju (sāpes krūtīs), vai Jums ir bijis infarkts, šuntēšanas operācija, perifēro artēriju slimība (slikta asinsrite kājās vai pēdās, ko izraisa sašaurinātas vai bloķētas artērijas), vai kāds insulta veids (tai skaitā mini insults vai pārejoša išēmijas lēkme vai pārejoši smadzeņu asinsrites traucējumi). Etorikoksibs var nedaudz palielināt infarkta un insulta risku, tādēļ to nevar lietot tie, kuriem ir problēmas ar sirdi vai insultu;
- ja Jums ir augsts asinsspiediens, ko nevar kontrolēt ar zālēm (jautājiet ārstam vai medmāsai, ja Jūs neesat pārliecināts, ka Jūsu asinsspiediens tiek atbilstoši kontrolēts).

Ja Jums liekas, ka Jums ir kāda no uzskaitītajām slimībām, pirms zāļu lietošanas konsultējaties ar ārstu.

Īpaša piesardzība, lietojot <ARCOXIA>, nepieciešama šādos gadījumos

<ARCOXIA> var nebūt Jums piemērots, vai ir nepieciešams Jūs regulāri novērot, ja kaut kas no zemāk minētā attiecas uz Jums:

- Jums ir bijusi kuņģa asiņošana vai kuņģa čūla;
- Jums ir dehidratācija, piemēram, ilgstoša vemšana vai caureja;
- Jums ir tūska šķidrums aiztures dēļ;
- Jums ir bijusi sirds mazspēja, infarkts vai jebkāda cita sirds slimība;
- Jums ir bijis insults vai mini insults;
- Jums ir bijis paaugstināts asinsspiediens. <ARCOXIA>, īpaši lielās devās, dažiem cilvēkiem var paaugstināt asinsspiedienu, un Jūsu ārsts laiku pa laikam vēlēšies pārbaudīt Jūsu asinsspiedienu;
- Jums ir bijusi aknu vai nieru slimība;
- Jums tiek ārstēta infekcija. <ARCOXIA> var maskēt vai slēpt drudzi, kas ir infekcijas pazīme;
- Jūs esat sieviete, kura plāno grūtniecību;
- Jūs esat gados vecs (t.i. vairāk kā 65 gadus vecs);
- Jums ir diabēts, augsts holesterīna līmenis vai Jūs smēķējat. Tas var paaugstināt sirds slimību risku.

Ja Jūs neesat pārliecināts, ka kāds no augstāk minētajiem apgalvojumiem attiecas uz Jums, **pirms <ARCOXIA> lietošanas konsultējaties ar ārstu**, lai pārliecinātos, ka šīs zāles ir Jums piemērotas.

<ARCOXIA> iedarbojas tikpat labi un tā panesamība ir tikpat laba gan gados vecākiem, gan jaunākiem pacientiem. Ja Jūs esat gados vecs (t.i., Jums ir vairāk par 65 gadiem), ārsts Jūs pastāvīgi novēros. Gados vecākiem pacientiem deva nav jāpielāgo.

Citu zāļu lietošana

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Kad Jūs sāksiet lietot <ARCOXIA>, ārsts vēlēšies pārbaudīt, vai Jūsu zāles darbojas atbilstoši, īpaši, ja Jūs jau lietojat sekojošās zāles:

- zāles, kas sašķidrina asinis (antikoagulantus), tādas kā varfarīns;
- rifampicīnu (antibiotiska viela);
- metotreksātu (zāles, ko lieto imūnās sistēmas nomākšanai, un bieži lieto reimatoīdā artrīta gadījumā);
- zāles, ko lieto lai kontrolētu augstu asinsspiedienu un sirds mazspēju un ko sauc par AKE inhibitoriem un angiotenzīna receptoru blokatoriem, kā, piemēram, enalaprilu un ramiprilu, un losartānu un valsartānu;
- litiju (zāles, ko lieto atsevišķu depresijas veidu ārstēšanai);
- diurētiskus līdzekļus (urīndzenošus līdzekļus);
- ciklosporīnu vai takrolīmu (zāles, ko lieto imūnās sistēmas nomākšanai);
- digoksīnu (zāles, ko lieto sirds mazspējas un neregulāra sirds ritma gadījumā);
- minoksidilu (zāles, ko lieto augsta asinsspiediena ārstēšanai);
- salbutamola tabletes vai šķīdumu iekšķīgai lietošanai (zāles astmas ārstēšanai);
- kontracepcijas tabletes;
- hormonu aizstājterapijas līdzekļus;
- aspirīnu, jo kuņģa čūlas risks ir augstāks, ja Jūs lietojat <ARCOXIA> kopā ar aspirīnu.
 - <ARCOXIA> var lietot ar mazām aspirīna devām. Ja Jūs sirds infarkta vai insulta profilaksei pašreiz lietojat mazas aspirīna devas, bez konsultācijas ar ārstu tā lietošanu nevajadzētu pārtraukt,
 - nelietojiet lielas aspirīna vai citu pretiekaisuma līdzekļu devas, kamēr lietojat <ARCOXIA>.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

<ARCOXIA> tabletes nedrīkst lietot grūtniecības laikā. Ja Jūs esat grūtniece vai Jums šķiet, ka iestājusies grūtniecība, vai Jūs plānojat grūtniecību, nelietojiet <ARCOXIA>. Ja Jums iestājas grūtniecība, pārtrauciet zāļu lietošanu un konsultējaties ar ārstu. Konsultējieties ar ārstu par visiem neskaidrajiem jautājumiem.

Nav zināms, vai <ARCOXIA> izdalās cilvēka pienā. Ja Jūs barojat bērnu ar krūti vai plānojat to darīt, pirms <ARCOXIA> lietošanas konsultējieties ar ārstu. Ja Jūs lietojat <ARCOXIA>, barot bērnu ar krūti nedrīkst.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Dažiem pacientiem ziņots par reiboni un miegainību <ARCOXIA> lietošanas laikā.

Nevadiet transportlīdzekli, ja Jums ir reibonis vai jūtaties miegains.

Nelietojiet nekādas ierīces vai neapkalpoiet mehānismus, ja Jums ir reibonis vai jūtaties miegains.

Svarīga informācija par kādu no <ARCOXIA> sastāvdaļām

<ARCOXIA> satur laktozi. Ja ārsts Jums ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojiet šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

3. KĀ LIETOT <ARCOXIA>

Vienmēr lietojiet <ARCOXIA> tieši tā, kā ārsts Jums stāstījis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

<ARCOXIA> tabletes nedrīkst lietot bērni un pusaudži līdz 16 gadu vecumam.

<ARCOXIA> tabletes jālieto iekšķīgi, vienreiz dienā. <ARCOXIA> var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

Nedrīkst pārsniegt devu, kas ieteikta Jūsu slimības gadījumā. Ārsts laiku pa laikam vēlēšies apspriest terapijas gaitu. Ir svarīgi, lai Jūs lietotu mazāko devu sāpju kontrolei un lai Jūs nelietotu <ARCOXIA> ilgāk kā nepieciešams. Tas jādara tādēļ, ka, lietojot ilgstoši, var pieaugt infarkta un insulta risks, īpaši, lietojot lielas devas.

Osteoartrīts

Ieteicamā deva ir 30 mg vienreiz dienā, palielinot maksimāli līdz 60 mg vienreiz dienā, ja nepieciešams.

Reimatoīdais artrīts

Ieteicamā deva ir 90 mg vienreiz dienā.

Podagra

Ieteicamā deva ir 120 mg vienreiz dienā, ko var lietot tikai akūtu sāpju periodā, un ārstēšana nedrīkst būt ilgāka par 8 dienām.

Ankilozējošais spondilīts

Ieteicamā deva ir 90 mg vienreiz dienā.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

- Ja Jums ir viegla aknu slimība, Jūs nedrīkstat lietot vairāk par 60 mg dienā.
- Ja Jums ir **mērena** aknu slimība, Jūs nedrīkstat lietot vairāk par 60 mg **katru otro dienu** vai 30 mg dienā.

Ja esat lietojis <ARCOXIA> vairāk nekā noteikts

Nekad nelietojot vairāk tablešu kā ieteicis ārsts. Ja Jūs esat lietojis vairāk <ARCOXIA> tablešu, nekavējoties meklējiet ārsta palīdzību.

Ja esat aizmirsis lietot <ARCOXIA>

Vienmēr lietojiet <ARCOXIA> tieši tā, kā noteicis ārsts. Ja esat aizmirsis lietot kārtējo devu, ar nākamo dienu atsāciet parasto lietošanas shēmu. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto tableti.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šī produkta lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, <ARCOXIA> var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja Jums parādās jebkura no zemāk minētajām pazīmēm, Jums jāpārtrauc <ARCOXIA> lietošana un par to nekavējoties jāinformē ārsts:

- elpas trūkums, sāpes krūtīs vai potīšu pietūkums, kas parādās vai paasinās;
- dzeltenīga āda vai acu krāsa (dzelte) – tās ir aknu darbības traucējumu pazīmes;
- smagas vai pastāvīgas sāpes vēderā vai melni izkārnījumi;
- alerģiskas reakcijas – kas var būt tādas ādas problēmas kā čūlas vai tūzns, vai sejas, lūpu, mēles vai rīkles pietūkums, kas var apgrūtināt elpošanu.

Ārstēšanas laikā ar <ARCOXIA> var novērot šādas blakusparādības:

Bieži (novēro vairāk kā 1 no 100 un mazāk kā 1 no 10 pacientiem)

Nespēks un nogurums, reibonis, galvassāpes, gripai līdzīgi simptomi, caureja, slikta dūša, gremošanas traucējumi (dispepsija), diskomforta sajūta vai sāpes kuņģī, dedzināšana, izmaiņas aknu funkciju asins analīzēs, kāju un/vai pēdu pietūkums šķidrums aiztures dēļ (tūska), paaugstināts asinsspiediens, paātrināta sirdsdarbība, zilumi.

Retāk (novēro vairāk kā 1 no 1000 un mazāk kā 1 no 100 pacientiem)

Vēdera uzpūšanās, sāpes krūtīs, sirds mazspēja, insults, mini-insults (pārejoša išēmijas lēkme), sirds ritma traucējumi (priekškambaru fibrilācija), augšējo elpceļu infekcija, augsts kālija līmenis asinīs, izmaiņas nieru funkcijas asins vai urīna analīzēs, kas liecina par Jūsu nieru stāvokli, zarnu peristaltikas izmaiņas, tai skaitā aizcietējums, mutes sausums, mutes čūlas, garšas izmaiņas, gastroenterīts, gastrīts, kuņģa čūla, slikta pašsajūta (vemšana), kairinātu zarnu sindroms, barības vada iekaisums, redzes traucējumi, acs kairinājums un apsārtums, deguna asiņošana, ausu dzīkstēšana, reibonis, apetītes pieaugums vai samazināšanās, ķermeņa masas pieaugums, muskuļu krampji/spazmas, muskuļu sāpes/stīvums, nespēja iemigt, miegainība, nejutība vai notirpums, trauksme, depresija, garīgo spēju samazināšanās, klepus, apgrūtināta elpošana, sejas pietūkums, pietvīkums, izsitumi vai ādas nieze, urīnceļu infekcijas.

Reti (novēro vairāk kā 1 no 10000 un mazāk kā 1 no 1000 pacientiem)

Zems nātrijs līmenis asinīs.

Ļoti reti (novēro mazāk kā 1 no 10000 ārstētajiem pacientiem)

Alerģiskas reakcijas (kas var būt nopietnas un var būt nepieciešams sniegt neatliekamo medicīnisko palīdzību), tai skaitā nātrene un sejas, lūpu, mēles un/vai rīkles pietūkums, kas var apgrūtināt elpošanu un rīšanu, bronhospazma (sēkšana vai elpas trūkums), smagas ādas reakcijas, kuņģa gļotādas iekaisums vai kuņģa čūla, kas var izraisīt sarežģījumus un asiņot, aknu slimības, smagas nieru slimības, ļoti paaugstināts asinsspiediens, apjukums, lietu, kuras nav, redzēšana, sajūšana vai sadzirdēšana (halucinācijas).

Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam vai farmaceitam.

5. KĀ UZGLABĀT <ARCOXIA>

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot <ARCOXIA> pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz iepakojuma. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Pudeles: uzglabāt cieši noslēgtā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Blisteri: Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Zāles nedrīkst izmest kopā ar saimniecības atkritumiem vai kanalizācijā. Vaicājiet farmaceitam par nevajadzīgo zāļu likvidēšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA**Ko <ARCOXIA> satur**

- Aktīvā viela ir etorikoksibs. Katra apvalkotā tablete satur 30, 60, 90 vai 120 mg etorikoksiba.
- Citas sastāvdaļas ir:
Serde: kalcija hidroģēnfosfāts (bezūdens), nātrijs kroskarmeloze, magnija stearāts, mikrokristāliskā celuloze.
Tabletes apvalks: karnaubas vasks, laktozes monohidrāts, hipromeloze, titāna dioksīds (E171), triacetīns. 30 mg, 60 mg un 120 mg tabletes satur arī dzelteno dzelzs oksīdu (E172, krāsvielu) un indigokarmīna laku (E132, krāsvielu).

<ARCOXIA> ārējais izskats un iepakojums

Ir pieejamas četru dažādu stiprumu <ARCOXIA> tabletes:

30 mg tabletes: Zilganzaļas, neregulāras ābola formas, bikonveksas tabletes ar iespiestu uzrakstu „ACX 30” vienā pusē un „101” otrā pusē, kas satur 30 mg etorikoksiba.

60 mg tabletes: Tumši zaļas, neregulāras ābola formas, bikonveksas tabletes ar iespiestu uzrakstu „ARCOXIA 60” vienā pusē un „200” otrā pusē, kas satur 60 mg etorikoksiba.

90 mg tabletes: Baltas, neregulāras ābola formas, bikonveksas tabletes ar iespiestu uzrakstu „ARCOXIA 90” vienā pusē un „202” otrā pusē, kas satur 90 mg etorikoksiba.

120 mg tabletes: Gaiši zaļas, neregulāras ābola formas, bikonveksas tabletes ar iespiestu uzrakstu „ARCOXIA 120” vienā pusē un „204” otrā pusē, kas satur 120 mg etorikoksiba.

Iepakojums:

30 mg:

Blisteru iepakojumi ar 28 tabletēm.

60, 90, 120 mg:

Blisteru iepakojumi ar 2, 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 98 vai 100 tabletēm; vai 30 un 90 tabletes pudelēs.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

[Skatīt pielikumu I – aizpilda nacionāli]>

{Nosaukums un adrese}

<{tel}>

<{fakss}>

<{e-pasts}>

Šis medicīniskais produkts Eiropas ekonomiskās zonas (EEA) dalībvalstīs ir reģistrēts ar šādiem nosaukumiem:

Austrija	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg-Filmtabletten
Beļģija	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg, comprimés pelliculés
Bulgārija	ARCOXIA
Čehija	ARCOXIA 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg
Kipra	Arcoxia 30, 60, 90, 120 mg
Dānija	Arcoxia
Igaunija	Arcoxia
Somija	Arcoxia 30, 60, 90 ja 120 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Francija	Arcoxia 30 mg, comprimé pelliculé
Vācija	ARCOXIA 30/60/90/120 mg Filmtabletten
Grieķija	ARCOXIA 30mg, 60mg, 90mg,120mg film-coated tablets
Ungārija	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg filmtabletta
Īslande	Arcoxia
Īrija	Arcoxia 30, 60, 90 or 120 mg film-coated tablets
Itālija	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
Luksemburga	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg, comprimés pelliculés
Malta	ARCOXIA 30, 60, 90 or 120 mg film-coated tablets
Nīderlande	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg

Norvēģija	Arcoxia
Polija	ARCOXIA 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg tabletki powlekane
Portugāle	ARCOXIA 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg comprimidos revestidos por película
Rumānija	ARCOXIA 60 mg, 90 mg, 120 mg, comprimate filmate
Slovākija	ARCOXIA 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg
Slovēnija	Arcoxia 30/60/90/120 mg filmsko obložene tablete
Spānija	Arcoxia 30, 60, 90 y 120 mg comprimidos recubiertos con película
Zviedrija	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg och 120 mg filmdragerade tabletter
Lielbritānija	ARCOXIA 30, 60, 90 or 120 mg film-coated tablets

Šī lietošanas instrukcija akceptēta {MM/GGGG}

IV PIELIKUMS
REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI

REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI

Valstu kompetentajām iestādēm (*NCA*) jānodrošina, lai reģistrācijas apliecības īpašnieki izpildītu šādus nosacījumus:

- visiem veselības aprūpes speciālistiem, kas izraksta etorikoksibu saskaņā ar valstī pieņemto praksi, jānosūta informatīva veselības aprūpes vēstule (*DHPC*). Šai vēstulei jāinformē veselības aprūpes speciālisti par kardiorenālas saslimstības riskiem, ko rada *Arcoxia*, un tai jāatbilst informatīvo veselības aprūpes vēstuļu standartiem, ko apstiprinājusi *CHMP*.