

ANNESS I

**LISTA TA' L-ISMIJET, GHAMLA FARMAĊEWTIKA (GHAMLIET FARMAĊEWTIĊI),
QAWWA (QAWWIET) TAL-PRODOTT(I) MEDIĊINALI, MNEJN JINGHATA, L-
APPLIKANT(I), ID-DETENTUR(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-
SUQ FL-ISTATI MEMBRI**

<u>Stat Membru</u>	<u>Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq</u>	<u>Isem Ivvinat</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Ghamla farmaċewtika</u>	<u>Mnjen jinghata</u>
L-Awstrija	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau - City - Straße 6 A-1220 Wien Austria	Arcoxia	90 mg	pilloli miksijin b'rita	uzu mill-halq
Il-Belġju	Merck Sharp and Dohme Chasussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Belgium	Arcoxia	90 mg	pilloli miksijin b'rita	uzu mill-halq
Ir-Repubblika Ċeka	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 NL-2031 BN Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	pilloli miksijin b'rita	uzu mill-halq
Ċipru	Merck Sharp & Dohme BV. Waarderweg 39 NL-2031 BN Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	pilloli miksijin b'rita	uzu mill-halq
Id-Danimarka	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 Postbox 581 NL 2031 BN Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	pilloli miksijin b'rita	uzu mill-halq
L-Estonja	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Estonia	Arcoxia	90 mg	pilloli miksijin b'rita	uzu mill-halq
Il-Finlandja	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, P.O Box 581 NL-2031 BN Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	pilloli miksijin b'rita	uzu mill-halq
Franza	Merck Sharp Dohme Chibret 3 avenue Hoche 75114 Paris Cedex 8 France	Arcoxia	90 mg	pilloli miksijin b'rita	uzu mill-halq

<u>Stat Membru</u>	<u>Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq</u>	<u>Isem Ivvinat</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Ghamla farmaċewtika</u>	<u>Mnjen jinghata</u>
Il-Ġermanja	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Germany	Arcoxia	90 mg	pilloli miksijin b'rita	uzu mill-halq
Il-Greċja	VIANEX S.A. Tatoiou Street Nea Erythrea 14671 Greece	Arcoxia	90 mg	pilloli miksijin b'rita	uzu mill-halq
L-Ungerija	Merck Sharp & Dohme Magyarország Kft. Alkotás utca 50 1123 Budapest Hungary	Arcoxia	90 mg	pilloli miksijin b'rita	uzu mill-halq
L-Iżlanda	Merck Sharp & Dohme - Regulatory Affairs Iceland Smedeland 8 DK-2600 Glostrup Danmark	Arcoxia	90 mg	pilloli miksijin b'rita	uzu mill-halq
L-Irlanda	Merck Sharp and Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9B4 England	Arcoxia	90 mg	pilloli miksijin b'rita	uzu mill-halq
L-Italja	Merck Sharp & Dohme S.p.A. Via G. Fabbioni, 6 00191 Roma Italy	Arcoxia	90 mg	pilloli miksijin b'rita	uzu mill-halq
Il-Latvja	SIA Merck Sharp & Dohme Latvija Skanstes 13 Riga, LV-1013 Latvia	Arcoxia	90 mg	pilloli miksijin b'rita	uzu mill-halq
Il-Litwanja	UAB„Merck Sharp & Dohme“ Lenktoji str. 27/ Kestucio str. 59 LT-08124 Vilnius Lithuania	Arcoxia	90 mg	pilloli miksijin b'rita	uzu mill-halq

<u>Stat Membru</u>	<u>Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq</u>	<u>Isem Ivvinat</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Ghamla farmaċewtika</u>	<u>Mnjen jinghata</u>
Il-Lussemburgu	Merck Sharp & Dohme Chaussee de Waterloo 1135 B – 1180 Bruxelles Belgium	Arcoxia	90 mg	pilloli miksijin b'rita	uzu mill-halq
Malta	Merck, Sharp & Dohme Ltd. Hertfordshire Road Hoddesdon Hertsfordshire EN11 9BU United Kindgdom	Arcoxia	90 mg	pilloli miksijin b'rita	uzu mill-halq
L-Olanda	Merck Sharp & Dohme B.V. Waanderweg 39 NL-2031 BN Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	pilloli miksijin b'rita	uzu mill-halq
In-Norveġja	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 NL-2031 BN Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	pilloli miksijin b'rita	uzu mill-halq
Il-Polonja	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Chłodna 51 00-867 Warsaw Poland	Arcoxia	90 mg	pilloli miksijin b'rita	uzu mill-halq
Il-Portugall	Merck Sharp & Dohme, Lda. PRT Quinta da Fonte – Edifício Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo Paço d' Arcos Portugal	Arcoxia	90 mg	pilloli miksijin b'rita	uzu mill-halq
Is-Slovakja	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O. Box 581 NL-2031 BN Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	pilloli miksijin b'rita	uzu mill-halq

<u>Stat Membru</u>	<u>Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq</u>	<u>Isem l-vintat</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Ghamla farmaċewtika</u>	<u>Mnjen jinghata</u>
Is-Slovenja	Merck Sharp & Dohme inovativna zdravila d.o.o. Šmartinska 140 1000 Ljubljana Slovenia	Arcoxia	90 mg	pilloli miksijin b'rita	użu mill-ħalq
Spanja	Merck Sharp & Dohme de España, S.A. Josefa Valcárcel, 38 28027 Madrid Spain	Arcoxia	90 mg	pilloli miksijin b'rita	użu mill-ħalq
L-Iżvezja	Merck Sharp & Dohme BV PO Box 581 NL-2003 PC Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	pilloli miksijin b'rita	użu mill-ħalq
Ir-Renju Unit	Merck Sharpe & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU United Kingdom	Arcoxia	90 mg	pilloli miksijin b'rita	użu mill-ħalq

ANNESS II

**KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIČI U RAĠUNIJIET GHALL-EMENDA TAS-SOMMARJU
TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT U TAL-FULJETT TA' TAGHRIF
IPPREŻENTATI MILL-EMEA**

KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIČI

Introduzzjoni

Etoricoxib huwa inibitur selettiv ta' COX-2 (*cyclooxygenase 2*) indikat fis-serħan sintomatiku ta' l-osteoartrite (OA, 30-60mg darba kuljum (od)), artrite rewmatojde (RA, 90mg od) u l-uġiħ u s-sinjali ta' infjammazzjoni assoċjata ma' artrite akuta tal-gotta (120mg od).

Etoricoxib kien inkluz fir-referenzi ta' qabel tas-CHMP dwar is-sigurtà ta' inibituri selettivi ta' COX-2 li ġew konklużi fl-2004 u fl-2005. Iz-żewġ proċeduri ta' referenza kellhom x'jaqsmu mas-sigurtà tal-prodotti inibituri COX-2, inkluz etoricoxib, b'fokus partikolari fuq is-sigurtà gastrointestinali (GI) u kardjovaskulari (KV). Dawn wasslu sabiex l-aġġornamenti tat-tagħrif tal-prodott jinkludu twissijiet tal-klassi fuq ir-riskju ta' reazzjonijiet KV trombotiċi, GI u tal-ġilda severi b'inibituri selettivi ta' COX-2. Barra mit-twissijiet tal-klassi u kontraindikazzjonijiet, introdotti għall-inibituri selettivi COX-2 kollha, kienet inkluża kontraindikazzjoni f'pazjenti li l-pressjoni tad-demm tagħhom mhijiex ikkontrollata b'mod xieraq, speċifikament għal etoricoxib minhabba evidenza ta' rati oġħla ta' episodji kardjorenali milli bi prodotti inibituri COX-2 oħrajn.

F'Marzu 2006, id-detenturi ta' l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għal Arcoxia (etoricoxib) issottomettew applikazzjoni biex jestendu l-indikazzjoni liċenzjata biex tinkludi t-trattament ta' spondilite ankilosanti (AS), f'doża ta' kuljum irrakkomandata ta' 90mg. Waqt il-proċedura ta' valutazzjoni tal-proċedura, tqajjem thassib dwar is-sigurtà fit-tul ta' 90mg etoricoxib f'pazjenti b'AS. Wara thassib ta' zieda fir-riskju kardjovaskulari (KV) possibbli relatat ma' l-użu ta' doża ta' 90mg ta' etoricoxib, Franza ikkunsidrat li kien meħtieġ eżami mill-ġdid tal-profil benefiċċju/riskju ta' Arcoxia. Għalhekk, Franza baġtet notifika li waslet għand l-EMEA fid-19 ta' Settembru 2007 u fl-20 ta' Settembru 2007, inbdiet referenza skond l-Artikolu 6(12) tar-Regolament tal-Kummissjoni KE Nru 1084/2003.

Is-CHMP irreveda d-dejta sottomessa mid-detenturi ta' l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq, minn provi kliniċi, studji ta' l-użu tal-mediċina u rapportaġġ spontanju ta' reazzjonijiet avversi tal-mediċina. Is-CHMP ivvaluta d-dejta ta' l-effikaċja sottomessa għal AS u d-dejta tas-sigurtà miġbura fir-rigward ta' AS, kif ukoll fil-popolazzjoni ta' l-artrite rewmatojde għal liema l-istess doża hija approvata għat-trattament.

Fis-26 ta' Ġunju 2008 is-CHMP ikkonkluda li d-dejta tikkonferma l-profil ta' sigurtà renovaskulari relattivament avvers magħruf ta' etoricoxib (ipertensjoni, edema u falliment kongestiv tal-qalb), iżda riskju trombotiku KV simili għal dak ta' diclofenac u ċertu grad ta' vantaġġ ta' sigurtà tal-parti GI ta' fuq, fuq naproxen u diclofenac (iżda l-ebda vantaġġ ta' sigurtà partikolari tal-parti GI t'isfel). Hemm ftit dejta ta' tqabbil ta' sigurtà għal NSAIDs individwali għajr għal diclofenac u naproxen u għalhekk huwa diffiċli biex ikunu stabbiliti riskji għal etoricoxib meta mqabbel ma' ibuprofen, ketoprofen jew NSAIDs oħrajn użati b'mod inqas komuni.

Dejta ta' użu tal-mediċina wriet li xi pazjenti bi pressjoni għolja tad-demm qegħdin jinbdew fuq etoricoxib. Is-CHMP għalhekk jirrakkomanda t-tishih tal-kontraindikazzjoni f'pazjenti ipertensivi u jwissi lil dawk li jippreskrivuh (jaġhtuh b'riċetta medika), li l-pressjoni jeħtieġ li tkun sorveljata, speċjalment fi żmien ġimagħtejn mill-bidu tat-trattament. Professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa kellhom jiġu mfakkrin b'dawn il-miżuri permezz ta' ittra ta' komunikazzjoni (DHCP).

Dejta minn studji kliniċi wriet effett ta' kura klinikament sinifikattiva għad-doża ta' 90mg etoricoxib darba kuljum għal indikazzjonijiet AS; madankollu, hemm xi dejta disponibbli li tindika li dozi iktar baxxi jistgħu wkoll juru effett. Għaldaqstant, is-CHMP jirrakkomanda li studji ta' tiftix tad-doża jkunu eżaminati bir-reqqa biex jikkonkludu jekk trattament b'60mg darba kuljum tkunx ukoll adegwata għal xi pazjenti.

Abbażi tar-reviżjoni tad-dejta disponibbli, is-CHMP ikkunsidra li l-benefiċċji ta' etoricoxib jegħlbu r-riskji fit-trattament ta' spondilite ankilosanti.

RAĠUNIJIET GHALL-EMENDA TAS-SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT U L-FULJETT TA' TAGHRIF

- Il-Kumitat ikkunsidra r-referenza maghmula skond l-Artikolu 6(12) tar-Regolament tal-Kummissjoni KE Nru 1084/2003, għal Arcoxia u ismijiet assoċjati.

Billi

- Mil-lat ta' dejta disponibbli, is-CHMP ikkunsidra li l-bilanċ benefiċċju/riskju għad-doża ta' 90 mg Arcoxia (etoricoxib) fl-indikazzjoni AS huwa wieħed pożittiv; madankollu, reviżjonijiet għas-sezzjonijiet ta' kontraindikazzjonijiet u twissijiet ġew miżjuda fis-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott u fil-fuljett ta' tagħrif fir-rigward tas-sigurtà kardjorenali.

Is-CHMP irrakkomanda l-ġħoti tal-varjazzjoni ta' l-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqegħid fis-Suq għal liema, is-sommarji tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikketti u l-fuljetti ta' tagħrif huma stabbiliti fl-Anness III u skond il-kundizzjonijiet stabbiliti fl-Anness IV.

ANNESS III

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT TIKKETTA U FULJETT TA' TAGHRIF

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

<ARCOXIA (ara l-Anness 1)> 30 mg pilloli miksijin b'rita
<ARCOXIA (ara l-Anness 1)> 60 mg pilloli miksijin b'rita
<ARCOXIA (ara l-Anness 1)> 90 mg pilloli miksijin b'rita
<ARCOXIA (ara l-Anness 1)> 120 mg pilloli miksijin b'rita
[Ara l-Anness 1- Għandha timtela fuq livell nazzjonali]

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 30, 60, 90 jew 120 mg ta' etoricoxib.

Sustanzi mhux attivi:

30 mg: lactose 1.4 mg

60 mg: lactose 2.8 mg

90 mg: lactose 4.2 mg

120 mg: lactose 5.6 mg

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

30 mg Pilloli: Pilloli ġejjin għat-tond miż-żewġ naħat f'għamla ta' tuffieha blu fl-aħdar <imnaqqxin b'101' fuq naħa u b'ACX 30' fuq in-naħa l-oħra>.

60 mg Pilloli: Pilloli ġejjin għat-tond miż-żewġ naħat f'għamla ta' tuffieha hodur skuri <imnaqqxin b'200' fuq naħa u b'ARCOXIA 60' fuq in-naħa l-oħra>.

90 mg Pilloli: Pilloli ġejjin għat-tond miż-żewġ naħat f'għamla ta' tuffieha, bojod, <imnaqqxin b'202' fuq naħa u b'ARCOXIA 90' fuq in-naħa l-oħra>.

120 mg Pilloli: Pilloli ġejjin għat-tond miż-żewġ naħat f'għamla ta' tuffieha hodur ċari <imnaqqxin b'204' fuq naħa u b'ARCOXIA 120' fuq in-naħa l-oħra>.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Għas-serħan mis-sintomi ta' osetoartrite (OA), artrite rewmatojde (RA), ankylosing spondylitis u l-uġiġh u s-sinjali ta' infjammazzjoni assoċjati ma' artrite tal-gotta akuta.

Id-deċiżjoni jekk għandux jiġi preskritt inibitur selettiv COX-2 għandha tkun ibbażata fuq valutazzjoni tar-riskji generali tal-pazjenti individwali (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

<ARCOXIA> jingħata mill-halq u jista' jittiehed ma' l-ikel kif ukoll mhux ma' l-ikel. Il-bidu ta' l-effett tal-prodott mediċinali jista' jkun aktar veloċi meta <ARCOXIA> jingħata mingħajr ikel. Dan għandu jitqies meta jkun hemm bżonn ta' serħan rapidu mis-sintomi. Minhabba li r-riskji kardjovaskulari ta' etoricoxib jistgħu jiżdiedu mad-doża u t-tul ta' l-espożizzjoni, għandha tintuża l-inqas doża effettiva ta' kuljum u għall-inqas tul ta' żmien possibbli. Il-htieġa tal-

pazjent għal serħan mis-sintomi u għar-rispons għat-terapija għandhom jiġu evalwati mill-ġdid perjodikament f'pazjenti b'osteoartrite (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4, 4.8 u 5.1).

Osteoartrite

Id-doża rakkomandata hija 30 mg darba kuljum. F'xi pazjenti b'serħan mis-sintomi insuffiċjenti, doża miżjuda ta' 60 mg darba kuljum tista' żżid l-effikaċja. Fin-nuqqas ta' zieda f'benefiċċju terapewtiku, għandhom jiġu kkunsidrati opzjonijiet terapewtiċi oħrajn.

Artrite reumatojde

Id-doża rakkomandata hija 90 mg darba kuljum.

Artrite tal-gotta akuta

Id-doża rakkomandata hija 120 mg darba kuljum. Etoricoxib 120 mg għandu jintuża għall-perjodu sintomatiku akut. Fi provi kliniċi għal artrite tal-gotta akuta, etoricoxib inġhata għal 8 ijiem.

Ankylosing spondylitis

Id-doża rakkomandata hija 90 mg darba kuljum

Dożi akbar minn dawk irrakkomandati għal kull indikazzjoni jew ma urewx effikaċja addizzjonali jew ma ġewx studjati. Għalhekk:

Id-doża għal OA ma għandhiex taqbeż 60 mg kuljum

Id-doża għal RA u għal ankylosing spondylitis ma għandhiex taqbeż 90 mg kuljum

Id-doża għal gotta akuta ma għandhiex taqbeż 120 mg kuljum, limitata għal kura massima ta' 8 ijiem.

L-anzjani

Ebda aġġustament fid-doża ma huwa mehtieg għal pazjenti anzjani. Bhal b'kull mediċina oħra, għandha tingħata attenzjoni f'pazjenti anzjani (ara sezzjoni 4.4).

Indeboliment tal-fwied

Minkejja l-indikazzjoni, f'pazjenti b'malfunzjonament hafifa tal-fwied (skor Child-Pugh 5-6), ma għandhiex tinqabeż doża ta' 60 mg darba kuljum. F'pazjenti b'malfunzjonament moderata tal-fwied (skor Child-Pugh ta' 7-9), minkejja l-indikazzjoni, id-doża ta' 60 mg **jum iva u jum le** ma għandhiex tinqabeż; għoti ta' 30 mg darba kuljum jista' jiġi kkunsidrat ukoll.

Esperjenza klinika hija limitata b'mod partikolari f'pazjenti b'malfunzjonament moderata tal-fwied u hija rrakkomandata l-kawtela. Ma hemm ebda esperjenza klinika f'pazjenti b'malfunzjonament severa tal-fwied (skor Child-Pugh ≥ 10); għalhekk, l-użu tiegħu huwa kontra-indikat f'dawn il-pazjenti (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.2).

Indeboliment tal-kliwi

Ebda aġġustament fid-doża ma huwa mehtieg għal pazjenti bi tneħħija tal-kreatinina ≥ 30 ml/min (ara sezzjoni 5.2). L-użu ta' etoricoxib f'pazjenti bi tneħħija tal-kreatinina < 30 ml/min huwa kontra-indikat (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Pazjenti tfal

Etoricoxib huwa kontra-indikat fi tfal u adoloxxenti taħt is-16-il sena (ara sezzjoni 4.3).

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal xi sustanzi mhux attivi (ara sezzjoni 6.1).

Ulċerazzjoni peptika attiva jew fsada gastro-intestinali (GI).

Pazjenti li esperjenzaw bronkospazmu, rinite akuta, qarnita nasali, edema angjonewrotika, urtikarja jew reazzjonijiet tat-tip allergiċi wara t-tehid ta' acetylsalicylic acid jew NSAIDs inkluż inibituri COX-2 (cyclooxygenase-2).

Tqala u treddiġh (ara sezzjonijiet 4.6 u 5.3).

Malfunzjonament severa tal-fwied (albumina tas-serum <25 g/l jew skor Child-Pugh ≥ 10).

Stima tat-tneħħija tal-kreatina mill-kliewi <30 ml/min.

Tfal u adoloxxenti taħt l-età ta' 16-il sena.

Mard infjammatorju ta' l-imsaren.

Indeboliment kongestiv tal-qalb (NYHA II-IV).

Pazjenti bi pressjoni għolja li l-pressjoni tad-demmi tagħhom hija oghla minn 140/90mmHg b'mod persistenti u ma tkunx giet ikkontrollata b'mod adegwat.

Mard tal-qalb iskemiku stabbilit, mard arterjali periferali, u/jew mard ċerebrovaskulari.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu

Effetti gastrointestinali

Kumplikazzjonijiet gastrointestinali fil-parti ta' fuq [perforazzjonijiet, ulċeri jew fsada (PUBs)], li whud minnhom irriżultaw f'konsegwenzi fatali, seħħew f'pazjenti ttrattati b'etoricoxib.

Hija rrakkomandata l-kawtela fil-kura ta' pazjenti li huma l-aktar f'riskju li jiżviluppaw kumplikazzjoni gastrointestinali bl-NSAIDs; l-anzjani, pazjenti li jużaw kwalunkwe NSAID jew acetylsalicylic acid iehor jew pazjenti bi storja preċedenti ta' mard gastrointestinali, bħall-ulċerazzjoni u fsada GI.

Hemm żieda addizzjonali fir-riskju ta' effetti avversi gastrointestinali (ulċerazzjoni gastrointestinali jew kumplikazzjonijiet gastrointestinali) meta etoricoxib jittiehed fl-istess ħin ma' acetylsalicylic acid (anki f'dożi baxxi). Ma ntwerietx differenza sinjifikanti fis-sigurtà GI bejn inibituri COX-2 selettivi + acetylsalicylic acid vs. NSAIDs + acetylsalicylic acid fi provi kliniċi fuq perjodu ta' żmien twil (ara sezzjoni 5.1).

Effetti kardjo vaskulari

Provi kliniċi jissuġġerixxu li l-klassi ta' l-inibitur selettiv COX-2 ta' mediċini tista' tkun assoċjata ma' riskju ta' episodji trombotiċi (b'mod speċjali infart mijokardijaku (MI) u puplesija), meta mqabbla ma' placebo u ma' xi NSAIDs. Minhabba li r-riskji kardjovaskulari ta' etoricoxib jistgħu jiżdiedu mad-doża u mat-tul ta' l-espożizzjoni, għandha tintuża l-iżgħar doża effettiva possibbli u għall-iqsar tul ta' żmien possibbli. Il-bżonn tal-pazjent għal serħan sintomatiku u r-rispons għat-terapija għandhom jiġu evalwati mill-ġdid perjodikament, b'mod speċjali f'pazjenti b'osteoartrite (ara sezzjonijiet 4.2, 4.3, 4.8 u 5.1).

Pazjenti b'fatturi ta' riskju sinjifikanti għal episodji kardjovaskulari (eż. pressjoni għolja, lipidemija għolja, dijabete mellitus, tipijp) għandhom jiġu kkurati b'etoricoxib wara kunsiderazzjoni attenta (ara sezzjoni 5.1).

Inibituri selettivi COX-2 mhumieks sostituti għal acetylsalicylic acid għal profilassi ta' mard trombo-emboliku kardjovaskulari minhabba n-nuqqas ta' effett anti-pjastrini tagħhom. Għalhekk terpiji kontra l-pjastrini ma għandhomx jitwaqqfu (ara sezzjonijiet fuq, 4.5 u 5.1).

Effetti renali

Prostaglandini renali jista' jkollhom rwol kumpensatorju fiz-żamma ta' perfużjoni renali. Għaldaqstant, taht kundizzjonijiet ta' perfużjoni renali compromessa, l-ghoti ta' etoricoxib jista' jikkawża tnaqqis fil-formazzjoni ta' prostaglandin u, t-tieni nett, fil-fluss ta' demm fil-kliewi, u b'hekk jindeboli l-funzjoni tal-kliewi. Pazjenti li l-aktar li qeghdin f'riskju għal dan ir-rispons huma dawk b'funzjoni tal-kliewi indebolita ferm pre-eżistenti, indeboliment fil-funzjoni tal-qalb mhux ikkumpensat, jew ċirrozi. Il-monitoraġġ ta' funzjoni renali fuq pazjenti bhal dawn għandu jiġi kkunsidrat.

Żamma ta' fluwidu, edema u pressjoni għolja

Bhal bi prodotti mediċinali oħrajn magħrufin li jinibixxu s-sintesi ta' prostaglandin, żamma tal-fluwidi, edema u pressjoni għolja ġew osservati f'pazjenti li qeghdin jiehdu etoricoxib. Il-Mediċini Anti-infjammatorji Mhux-Sterojdali (NSAIDs) kollha nkluz etoricoxib jistgħu jkunu assoċjati ma' feġġa ta' jew ma' kollass kongestiv rikorrenti tal-qalb. Għal tagħrif dwar rispons relatat mad-doża għal etoricoxib ara sezzjoni 5.1. Għandha tiġi eżerċitata l-kawtela f'pazjenti bi storja ta' indeboliment kardijaku, malfunzjonament ventrikulari xellugi, jew pressjoni għolja u f'pazjenti b'edema pre-eżistenti minn kwalunkwe raġuni oħra. Jekk hemm evidenza klinika ta' deterjorament fil-kundizzjoni ta' dawn il-pazjenti, għandhom jittiehdu miżuri xierqa nkluz it-twaqqif ta' etoricoxib.

Etoricoxib jista' jkun assoċjat ma' pressjoni għolja aktar frekwenti u severa minn xi NSAIDs oħrajn u inibituri COX-2 selettivi, partikolarment f'dozi għoljin. Għalhekk il-pressjoni għolja għandha tiġi kkontrollata qabel il-kura b'etoricoxib (ara sezzjoni 4.3) u għandha tinghata attenzjoni speċjali għall-monitoraġġ tal-pressjoni tad-demm matul trattament b'etoricoxib. Il-pressjoni tad-demm għandha tiġi mmonitorjata fi żmien ġimagħtejn wara l-bidu tat-trattament u minn hemm 'il quddiem perjodikament. Jekk il-pressjoni tad-demm tiżdied b'mod sinjifikanti, għandha tiġi kkunsidrata kura alternattiva.

Effetti epatici

Židiet ta' alanine aminotransferase (ALT) u/jew aspartate aminotransferase (AST) (bejn wiehded u iehor tliet darbiet u iktar il-limitu ta' fuq tan-normal) ġew irrapportati f'madwar 1% tal-pazjenti fi provi kliniċi kkurati għal sena b'etoricoxib 30, 60 u 90 mg kuljum.

Kull pazjent b'sintomi u/jew sinjali li jissuggerixxu malfunzjonament tal-fwied, jew li sar test tal-funzjoni tal-fwied fuqhom u dan irriżulta b'hala mhux normali, għandhom jiġu mmonitorjati. Jekk isehhu sinjali ta' insuffiċjenza tal-fwied, jew jekk jirriżultaw testijiet tal-funzjoni tal-fwied mhux normali b'mod persistenti (tliet darbiet il-limitu ta' fuq tan-normal), etoricoxib għandu jitwaqqaf.

Generali

Jekk matul it-trattament, pazjenti jmorru għall-aġħar fi kwalunkwe funzjoni tas-sistema ta' l-organi deskritta fuq, għandhom jittiehdu miżuri xierqa u għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif tal-kura b'etoricoxib. Meta jkun qiegħed jintuża etoricoxib, għandha tinżamm sorveljanza medika xierqa fl-anzjani u fil-pazjenti b'malfunzjonament renali, epatika jew kardijaka.

Għandha tintuża l-kawtela meta jinbeda trattament b'etoricoxib f'pazjenti b'deidratazzjoni. Huwa rrakkomandat li pazjenti jiġu re-idratati qabel jibdew il-kura b'etoricoxib.

Reazzjonijiet serji tal-ġilda, uħud minnhom fatali, inkluż dermatite esfoljattiva, is-sindrome ta' Stevens-Johnson, u nekroliżi epidermali tossika, ġew irrapportati fuq bażi rari ħafna f'assoċjazzjoni ma' l-użu ta' NSAIDs u xi inibituri selettivi ta' COX-2 matul sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti jidhru li jkunu fl-akbar riskju għal dawn ir-reazzjonijiet kmieni fil-kors tal-kura bil-feġġa tar-reazzjoni sseħħ, fil-magħġoranza tal-każijiet, fl-ewwel xahar tal-kura.

Reazzjonijiet serji ta' sensittività eċċessiva (bhal anafilassi u angjoedema) ġew irrapportati f'pazjenti li jirċievu etoricoxib (ara sezzjoni 4.8). Xi inibituri selettivi ta' COX-2 ġew assoċjati ma' zieda fir-reazzjonijiet tal-ġilda f'pazjenti bi storja ta' xi allergija għal mediċina. Etoricoxib għandu jitwaqqaf ma' l-ewwel dehra ta' raxx tal-ġilda, leżjonijiet mukosali, jew ta' xi sinjali oħrajn ta' sensittività eċċessiva.

Etoricoxib jista' jahbi d-deni u sinjali ohrajn ta' infjammazzjoni.

Ghandha tigi eżerċitata l-kawtela meta etoricoxib jinghata flimkien mal-warfarina jew ma' antikoagulanti orali ohrajn (ara sezzjoni 4.5).

L-użu ta' etoricoxib, bħal b'kull prodott mediċinali ieħor magħruf li jinibixxi sinteżi ta' cyclooxygenase / prostaglandin, mhuwiex rakkomandat f'nisa li jkunu qegħdin jipprovaw ikollhom itfal (ara sezzjonijiet 4.6, 5.1, u 5.3).

Il-pilloli ta' <ARCOXIA> fihom il-lactose. Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-glucose, Lapp lactase deficiency jew assorbiment hażin ta' glucose-galactose ma għandhomx jieħdu din il-mediċina.

4.5 Prodotti mediċinali ohra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarjiet ohra li jistghu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

Interazzjonijiet farmakodinamiċi

Antikoagulanti orali: F'suġġetti stabilizzati fuq terapija ta' warfarina kronika, l-ġhoti ta' etoricoxib 120 mg kuljum kien assoċjat ma' zieda ta' madwar 13% fil-prothrombin time International Normalised Ratio (INR). Għalhekk, il-pazjenti li jirċievu antikoagulanti orali għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għall-prothrombin time INR tagħhom, b'mod partikolari fl-ewwel ftit jiem meta tkun inbdiet il-kura b'etoricoxib jew meta din tinbidel (ara sezzjoni 4.4).

Dijuretiċi, inibituri ACE u Antagonisti Angiotensin II: NSAIDs jistghu jnaqqsu l-effett ta' dijuretiċi u ta' mediċini ohrajn ta' kontra l-pessjoni għolja. F'xi pazjenti b'funzjoni renali compromessa (eż. pazjenti deidratati jew pazjenti anzjani b'funzjoni renali compromessa), l-ġhoti fl-istess hin ta' inibitur ACE jew antagonista Angiotensin II u aġenti li jinibixxu cyclo-oxygenase jistghu jirriżultaw f'aktar deterjorament tal-funzjoni renali, inkluż il-possibbiltà ta' kollaps renali akut, li normalment ikun wieħed reversibbli. Dawn l-interazzjonijiet għandhom jiġu kkunsidrati f'pazjenti li jkunu qegħdin jieħdu etoricoxib fl-istess hin ma' inibituri ACE jew antagonisti angiotensin. Għalhekk, il-kombinazzjoni għandha tinghata b'kawtela, b'mod speċjali fuq l-anzjani. Il-pazjenti għandhom jiġu idratati b'mod adegwat u għandha tinghata kunsiderazzjoni għall-monitoraġġ tal-funzjoni renali wara l-bidu ta' terapija konkometanti, u perjodikament minn hemm 'il quddiem.

Acetylsalicylic Acid: Fi studju b'suġġetti b'saħħithom, fi stat fiss, etoricoxib 120 mg kuljum ma kellu ebda effett fuq l-attività kontra l-pjastrini ta' acetylsalicylic acid (81 mg darba kuljum). Etoricoxib jista' jintuża fl-istess hin ma' acetylsalicylic acid f'dożi użati għal profilassi kardjovaskulari (acetylsalicylic acid ta' doża baxxa). Madankollu, għoti fl-istess hin ta' acetylsalicylic acid b'etoricoxib b'doża baxxa jista' jirriżulta f'rata miżjuda ta' ulċerazzjoni GI jew kumplikazzjonijiet ohrajn meta mqabbla ma' l-użu ta' etoricoxib waħdu. Għoti fl-istess hin ta' etoricoxib ma' dożi ta' acetylsalicylic acid *ogħla* minn dawk għal profilassi kardjovaskulari jew ma' NSAIDs ohrajn mhuwiex rakkomandat (ara sezzjonijiet 5.1 u 4.4.).

Cyclosporin u tacrolimus: Għalkemm din l-interazzjoni ma gietx studjata ma' etoricoxib, l-ġhoti fl-istess hin ta' cyclosporin jew tacrolimus ma' kwalunkwe NSAID jista' jirriżulta f'zieda fl-effett nefrotossiku ta' cyclosporin jew tacrolimus. Il-funzjoni renali għandha tigi mmonitorjata meta etoricoxib u waħda minn dawn il-mediċini jintużaw flimkien.

Interazzjonijiet farmakokinetiċi

L-effett ta' etoricoxib fuq il-farmakokinetiċi ta' mediċini ohrajn

Litju: NSAIDs inaqqsu t-tneħħija tal-litju mill-kliwi u għalhekk iżidu l-livelli tal-plasma tal-litju. Jekk ikun hemm bżonn, immonitorja l-litju tad-demmi mill-qrib u aġġusta d-dożaġġ tal-litju waqt li l-kombinazzjoni tkun qiegħda tittiehed u waqt li jkun irtirat l-NSAID.

Methotrexate: Żewg studji investigaw l-effetti ta' etoricoxib 60, 90 jew 120 mg moghti darba kuljum ghal sebat ijiem f'pazjenti li jirċievu dożi ta' methotrexate ta' 7.5 sa 20 mg darba fil-ġimgħa għal artrite reumatojde. Etoricoxib f'60 u 90 mg ma kellu ebda effett fuq il-konċentrazzjonijiet tal-plasma jew fuq it-tnehhija mill-kliewi ta' methotrexate. Fi studju wiehed, etoricoxib 120 mg ma kellu ebda effett, iżda fi studju ieħor, etoricoxib 120 mg żied il-konċentrazzjonijiet ta' plasma ta' methotrexate bi 28 % u naqqas it-tnehhija mill-kliewi ta' methotrexate bi 13%. Huwa rrakkomandat monitoraġġ adegwat għal tossiċità relatata ma' methotrexate meta etoricoxib u methotrexate jingħataw fl-istess hin.

Kontraċettivi orali: Etoricoxib 60 mg moghti fl-istess hin ma' kontraċettiv orali li fih 35 mikrogrammi ta' ethinyl estradiol (EE) u 0.5 sa 1 mg norethindrone għal 21 jum żied $I-AUC_{0-24hr}$ b'rata fissa ta' EE b'37%. Etoricoxib 120 mg moghti ma' l-istess kontraċettiv orali fl-istess hin jew b'differenza ta' 12-il siegħa bejniethom, żied $I-AUC_{0-24hr}$ ta' stat fiss ta' EE b'50 sa 60%. Din iż-żieda fil-konċentrazzjoni ta' l-EE għandha tiġi kkunsidrata meta jintagħżel kontraċettiv orali sabiex jintuża ma' etoricoxib. Żieda fl-espożizzjoni ta' EE tista' żżid l-inċidenza ta' episodji avversi assoċjati ma' kontraċettivi orali (eż. episodji trombo-emboliċi vvenuti f'nisa li jkunu f'riskju).

Terapija ta' Sostituzzjoni ta' l-Ormoni (HRT): L-ġhoti ta' etoricoxib 120 mg b'terapija ta' sostituzzjoni ta' l-ormoni magħmula minn estrogeni konjugati (0.625 mg PREMARINTM) għal 28 jum, naqqas $I-AUC_{0-24hr}$ fl-istat fiss medju ta' estrone mhux konjugat (41%), equilin (76%), u 17-β-estradiol (22%). L-effett tad-dożi kroniċi rrakkomandati (30, 60 u 90 mg) ma ġiex studjat. L-effetti ta' etoricoxib 120 mg fuq l-espożizzjoni (AUC_{0-24hr}) għal dawn il-komponenti estrogeniċi ta' PREMARIN kienu inqas minn nofs ta' daww osservati meta PREMARIN ingħata waħdu u d-doża żdiedet minn 0.625 għal 1.25 mg. Is-sinjifikat kliniku ta' dawn iż-żidiet mhuwiex magħruf, u doża oghla ta' PREMARIN ma ġewx studjati f'kombinazzjoni ma' etoricoxib. Dawn iż-żidiet fil-konċentrazzjoni estrogenika għandhom jiġu kkunsidrati meta tintagħżel terapija ta' l-ormoni ta' wara l-menopawża għal użu ma' etoricoxib minhabba li ż-żieda fl-espożizzjoni għall-oestrogenu tista' żżid ir-riskju ta' l-episodji avversi assoċjati ma' HRT.

Prednisone/prednisolone: Fi studji ta' interazzjoni tal-medicina, etoricoxib ma kellux effetti klinikament importanti fuq il-farmakokinetiċi ta' prednisone/prednisolone.

Digoxin: Etoricoxib 120 mg moghti darba kuljum għal 10 ijiem lil voluntiera b'saħħithom ma biddilx $I-AUC_{0-24hr}$ tal-plasma fi stat fiss jew l-eliminazzjoni renali tad-digoxin. Kien hemm żieda f'digoxin C_{max} (bejn wiehed u ieħor 33%). Din iż-żieda mhijiex ġeneralment importanti għal hafna mill-pazjenti. Madankollu, pazjenti f'riskju għoli ta' tossiċità tad-digoxin għandhom jiġu mmonitorjati għal dan meta etoricoxib u digoxin jingħata fl-istess hin.

L-effett ta' etoricoxib fuq medicini metabolizzati minn sulfotransferases

Etoricoxib huwa inibitur ta' l-attività ta' sulfotransferase umana, b'mod partikolari SULT1E1, u ntwerha li jżid il-konċentrazzjonijiet tas-serum ta' ethinyl estradiol. Filwaqt li fil-preżent, it-tagħrif dwar l-effetti ta' sulfotransferases multipli huwa limitat u l-konsegwenzi kliniċi għal bosta medicini għad iridu jiġu eżaminati, jista' jkun prudenti li tiġi eżerċitata l-kawtela meta etoricoxib jingħata fl-istess hin ma' medicini oħrajn metabolizzati primarjament minn sulfotransferases umani (eż. salbutamol u minoxidil orali).

L-effett ta' etoricoxib fuq medicini metabolizzati minn isoenzimi CYP

Fuq il-bażi ta' studji *in vitro*, etoricoxib mhuwiex mistenni li jinibixxi cytochromes P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 jew 3A4. Fi studju f'suġġetti b'saħħithom, l-amministrazzjoni ta' kuljum ta' etoricoxib 120 mg ma bidlitx l-attività CYP3A4 epatika kif ivvalutata mit-test tan-nifs ta' erythromycin.

Effetti ta' medicini ohrajn fuq il-farmakokinetiċi ta' etoricoxib

Il-mogħdija ewlenija tal-metaboliżmu ta' etoricoxib hija dipendenti fuq l-enzimi CYP. CYP3A4 jidher li jikkontribwixxi għall-metaboliżmu ta' etoricoxib *in vivo*. Studji *in vitro* jindikaw li CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 u CYP2C19 ukoll jistgħu jikkatalizzaw il-mogħdija metabolika prinċipali, iżda l-irwoli kwantitattivi tagħhom ma ġewx studjati *in vivo*.

Ketoconazole: Ketoconazole, inibitur qawwi ta' CYP3A4, iddożat f'400 mg darba kuljum għal 11-il jum lil voluntiera b'saħħithom, ma kellux xi effett klinikament importanti fuq il-farmakokinetiċi ta' doża wahda ta' 60 mg etoricoxib (żieda ta' 43% fl-AUC).

Rifampicin: L-ghoti fl-istess hin ta' etoricoxib ma' rifampicin, induttur qawwi ta' enzimi CYP, ipproduċa tnaqqis ta' 65 % fil-konċentrazzjonijiet fil-plasma ta' etoricoxib. Din l-interazzjoni tista' tirriżulta fir-rikorrenza tas-sintomi meta etoricoxib jingħata ma' rifampicin. Filwaqt li din l-informazzjoni tista' tissuġġerixxi żieda fid-doża, dozi ta' etoricoxib ikbar minn daww elenkati għal kull indikazzjoni ma ġewx studjati f'kombinazzjoni ma' rifampicin u għalhekk mhumiex rakkomandati (ara sezzjoni 4.2).

Antacidi: Antacidi ma jaffettwawx il-farmakokinetiċi ta' etoricoxib sa punt li huwa klinikament relevanti.

4.6 Tqala u Treddigh

Tqala

L-użu ta' etoricoxib, bħal kull medicina ohra magħrufa li tinibixxi COX-2, mhuwiex rakkomandat f'nisa li qegħdin jipprovaw ikollhom it-tfal.

Ebda tagħrif kliniku fuq tqala esposta ma huwa disponibbli għal etoricoxib. Studji fl-animali wrew tossiċità riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju potenzjali għall-bnedmin matul tqala mhuwiex magħruf. Etoricoxib, bħal kull medicina ohra li tinibixxi s-sintesi ta' prostaglandin, jista' jikkawża inerzja ta' l-utru u għeluq prematur tad-ductus arteriosus matul l-aħħar tliet xhur tat-tqala. Etoricoxib huwa kontraindikata matul it-tqala (ara sezzjoni 4.3). Jekk mara tinqabad tqila waqt it-trattament, etoricoxib għandu jitwaqqaf.

Treddigh

Mhuwiex magħruf jekk etoricoxib johroġ fil-ħalib uman. Etoricoxib kien eliminat fil-ħalib ta' firien li kienu qegħdin irreddgħu. Nisa li jużaw etoricoxib ma għandhomx ireddgħu (ara sezzjonijiet 4.3 u 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sar l-ebda studju fuq l-effett ta' etoricoxib fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Madankollu, pazjenti li jesperjenzaw sturdament, vertigini jew nġhas meta jieħdu etoricoxib ma għandhomx isuqu jew ihaddmu makkinarju.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Fi provi kliniċi, etoricoxib ġie evalwat għas-sigurtà f'7152 individwu, inkluż 4614-il pazjent b'OA, RA, u għiġh kroniku fil-parti ta' isfel tad-dahar jew ankylosing spondylitis (bejn wieħed u ieħor 600 pazjent b'OA jew RA ġew ikkurati għal sena jew iktar).

Fi studji kliniċi, il-profil ta' l-effetti mhux mixtieqa kien simili fil-pazjenti b'OA jew RA ikkurati b'etoricoxib għal sena jew aktar.

Fi studju kliniku għal artrite tal-gotta akuta, il-pazjenti ġew ikkurati b'etoricoxib 120 mg darba kuljum għal tmint ijiem. Il-profil ta' l-esperjenza avversa f'dan l-istudju kien ġeneralment simili għal dak irrapportat fl-OA, RA u studji dwar l-uġigh kroniku fil-parti t'isfel tad-dahar.

Fi programm dwar ir-rizultati tas-sigurtà kardjovaskulari ta' tagħrif kondiviż minn tliet provi kkontrollati attivi ta' tqabbil, 17,412-il pazjent b'OA jew RA ġew ikkurati b'etoricoxib (60 mg jew 90 mg) għal tul ta' żmien medju ta' madwar 18-il xahar. It-tagħrif tas-sigurtà u dettalji minn dan il-programm huma ppreżentati fis-sezzjoni 5.1.

L-effetti mhux mixtieqa li ġejjin ġew irrapportati b'inċidenza ikbar minn dawg ta' placebo fi provi kliniċi f'pazjenti b'OA, RA, uġigh fil-parti t'isfel tad-dahar jew b'ankylosing spondylitis ikkurati b'etoricoxib 30 mg, 60 mg jew 90 mg għal mhux aktar minn 12-il ġimgħa, jew fl-istudji tal-Programm MEDAL, jew f'esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq:

[Komuni Hafna ($\geq 1/10$) Komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$) Mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$) Rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$) Rari hafna ($< 1/10,000$), mhux magħrufin (ma jistgħux jiġu stmati mit-tagħrif disponibbli)]

Infazzjonijiet u infestazzjonijiet:

Mhux komuni: gastroenterite, infazzjoni respiratorja fil-parti ta' fuq, infazzjoni fil-passaġġ awrinarju.

Disturbi fis-sistema immunitarja:

Rari hafna: reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva, inkluż anġjoedema, reazzjonijiet anafilattiċi/anafilaktojde inkluż xokk.

Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni:

Komuni: edema/żamma ta' fluwidu

Mhux komuni: żieda jew tnaqqis fl-aptit, żieda fil-piż

Disturbi psikjatriċi:

Mhux komuni: ansjetà, depressjoni, ċarezza mentali mnaqqsa.

Rari hafna: konfużjoni, allucinazzjonijiet.

Disturbi fis-sistema nervuża:

Komuni: sturdament, uġigh ta' ras.

Mhux komuni: disgwesja, nuqqas ta' rqad, paresteżja/ipaesteżja, ngħas.

Disturbi fl-għajnejn:

Mhux komuni: viżta mċajpra, kongunktivite.

Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika:

Mhux komuni: tinnite, vertiġini.

Disturbi kardijaċi:

Komuni: palpitazzjonijiet.

Mhux komuni: fibrillazzjoni atrijsali, kollass kongestiv tal-qalb, tibdil mhux speċifiku fl-ECG, infart mijokardijaku*.

Disturbi vaskulari:

Komuni: pressjoni għolja.

Mhux komuni: fwawar, aċċident ċerebrovaskulari*, attakk iskemiku temporanju.

* Fuq il-bażi ta' provi kliniċi fuq perjodu ta' żmien twil ikkontrollati bi placebo u kkontrollati b'mod attiv, inibituri COX-2 selettivi ġew assoċjati ma' riskju miżjud ta' episodji arterjali trombotiċi, inkluż infart

Rari ħafna: križi ipertensiva.

Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali

Mhux komuni: soghla, dispnea, epistassi.

Rari ħafna: bronkospazmu.

Disturbi gastrointestinali:

Komuni: disturbi gastrointestinali (eż. uġiġh addominali, gass, ħruq ta' stonku, dijarea, dispepsija, skumdità epigastrika, nawseja.

Mhux komuni: distensjoni addominali, rifluss aċiduż, tibdil fil-mod kif jahdmu l-imsaren, stitikezza, ħalq xott, ulċera gastroduodenali, sindrome ta' imsaren irritabbli, esofaġite, ulċera fil-ħalq, rimettar, gastrite.

Rari ħafna: ulċeri peptiċi inkluż perforazzjoni gastrointestinali u fsada (prinċipalment fl-anzjani).

Disturbi fil-fwied u fil-marrara:

Rari ħafna: epatite.

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda:

Komuni: ekkimoži.

Mhux komuni: edema fil-wieċ, prurite, raxx.

Rari ħafna: urtikarja, is-sindrome ta' Stevens-Johnson, nekrolizi epidermali tossika.

Disturbi muskulo-skeletali, tal-connective tissue u tal-ghadam:

Mhux komuni: bugħawwiġ/spažmi muskolari, uġiġh/ebusija muskuloskeletali.

Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja:

Mhux komuni: proteinurja.

Rari ħafna: insuffiċjenza renali, inkluż indeboliment tal-kliwi, normalment reversibbli malli titwaqqaf il-kura (ara sezzjoni 4.4).

Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata:

Komuni: astenja/għejja, marda simili għall-influwenza.

Mhux komuni: uġiġh fis-sider.

Investigazzjonijiet:

Komuni: zieda fl-ALT, zieda fl-AST.

Mhux komuni: zieda fin-nitroġenu fl-urea tad-demm, zieda fil-creatine phosphokinase, tnaqqis ematokritiku, tnaqqis fl-emoglobina, iperkalamija, tnaqqis fil-lewkoċiti, tnaqqis fil-pjastrini, zieda fil-kreatinina tas-serum, zieda fl-aċidu uriku.

Rari: tnaqqis fis-sodju tad-demm.

L-effetti serji mhux mixtieq li ġejjin ġew irrapportati f'assoċjazzjoni ma' l-użu ta' NSAIDs u ma jistgħux ma jiġux ikkunsidrati għal etoricoxib: nefrotossicità inkluż nefrite interstitjali u sindrome nefrotiku; tossicità tal-fwied inkluż indeboliment epatiku, suffeja u pankreatite.

4.9 Doża eċċessiva

Fi studji kliniċi, l-ġhoti ta' doži singoli ta' etoricoxib sa 500 mg u doži multipli sa 150 mg/jum għal 21 ġurnata ma rrizultawx f'tossicità sinjifikanti. Kien hemm rapporti ta' doża eċċessiva akuta b'etoricoxib, għalkemm esperjenzi avversi ma ġewx irrapportati fil-maġġoranza tal-każijiet. L-aktar esperjenzi avversi osservati b'mod frekwenti kienu konsistenti mal-profil tas-sigurtà għal etoricoxib (eż. episodji gastrointestinali, episodji kardorenali).

mijokardijaku u puplesija. Iz-zieda fir-riskju assolut għal tali episodji mhijex mistennija li taqbeż 1% fis-sena abbażi ta' dejta eżistenti (mhux komuni).

Fil-każ ta' doża eċċessiva, jagħmel sens li jintużaw miżuri ta' appoġġ normali, eż. tnehhija ta' materjal li ma jkunx ġie assorbit mill-passaġġ GI, użu ta' monitoraġġ kliniku, u introduzzjoni ta' terapija ta' appoġġ, jekk ikun hemm bżonn.

Etoricoxib ma jiġix dijaliżabilizzat b'emodjalizi; mhuwiex magħruf jekk etoricoxib jiġix dijaliżabilizzat minn dijaliżi peritonejali.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Taghrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: Prodotti anti-infjammatorji u anti-rewmatiċi, mhux sterojdi, coxibs, Kodiċi ATC: MO1AH05

Mekkaniżmu ta' Azzjoni

Etoricoxib huwa inibitur cyclo-oxygenase-2 (COX-2) selettiv orali fi hdan il-medda tad-dożaġġ kliniku.

Tul studji farmakoloġiċi kliniċi, <ARCOXIA> ipproduċa inibizzjoni dipendenti fuq id-doża ta' COX-2 mingħajr inibizzjoni ta' COX-1 f'doži ta' mhux aktar minn 150 mg kuljum. Etoricoxib ma inibixxix sintezi prostaglandin gastrika u ma kellux effet fuq il-funzjoni tal-pjastrini.

Cyclooxygenase huwa responsabbli għall-generazzjoni ta' prostaglandins. Gew identifikati żewġ isoformi, COX-1 u COX-2. COX-2 hija l-isoforma ta' l-enzima li ntweriet li tiġi indotta minn stimuli pro-infjammatorji u giet postulata bħala li hija primarjament responsabbli għas-sintezi ta' medjaturi prostanojdi ta' l-uġiġħ, infjammazzjoni u deni. COX-2 hija involuta wkoll fl-ovulazzjoni, impjantazzjoni u għeluq tad-ductus arteriosus, regolazzjoni tal-funzjoni renali, u funzjonijiet tas-sistema nervuża ċentrali (induzzjoni ta' deni, perċezzjoni ta' uġiġħ u funzjonament konokkattiv). Jista' jkollha rwol ukoll fil-fejqan minn ulċeri. COX-2 giet identifikata fit-tessut madwar ulċeri gastrici fil-bniedem iżda r-relevanza tagħha għall-fejqan mill-ulċeri għadha ma gietx stabbilita.

Effikaċja

F'pazjenti b'osteoartrite (OA), etoricoxib 60 mg darba kuljum ta titjib sinjifikanti fil-valutazzjonijiet ta' l-istatus tal-marda fir-rigward ta' l-uġiġħ u tal-pazjent. Dawn l-effetti ta' benefiċċju gew osservati sa mit-tieni jum ta' kura u nżammu sa 52 ġimgħa. Studji b'etoricoxib 30 mg darba kuljum urew effikaċja superjuri għal placebo fuq perjodu ta' kura ta' 12-il ġimgħa (permezz ta' valutazzjonijiet simili bħall-istudji ta' fuq). Fi studju b'doża li tvarja, etoricoxib 60 mg wera titjib ferm iktar sinjifikanti milli 30 mg għat-3 punti ta' tmiem kollha fuq 6 ġimgħat ta' kura. Id-doża ta' 30 mg ma gietx studjata f'osteoartrite ta' l-idejn.

F'pazjenti b'artrite rewmatojdi (RA), etoricoxib 90 mg kuljum ipprovda titjib sinjifikanti fl-uġiġħ, infjammazzjoni u mobilità. Dawn l-effetti ta' benefiċċju nżammu għal perjodi ta' kura ta' 12-il ġimgħa.

F'pazjenti li esperjenzaw attakki ta' artrite tal-gotta akuta, etoricoxib 120 mg darba kuljum fuq perjodu ta' kura ta' 8 ijiem, serraħ minn uġiġħ u infjammazzjoni fil-ġogi moderat għal sever komparabbli għal indomethacin 50 mg tliet darbiet kuljum. Is-serħan mill-uġiġħ ġie osservat sa wara erba' sigħat mill-bidu tal-kura.

F'pazjenti b'ankylosing spondylitis, etoricoxib 90 mg darba kuljum ta titjib sinjifikanti fl-uġiġħ ta' l-ispina, infjammazzjoni, ebusija u funzjoni. Il-benefiċċju kliniku ta' etoricoxib ġie osservat sa mit-tieni jum wara l-bidu tal-kura u dan inżamm tul il-perjodu ta' 52 ġimgħa kollu.

Fi studji mfasslin speċifikament sabiex ikejl l-bidu ta' azzjoni ta' etoricoxib, il-bidu ta' l-azzjoni sehh sa minn wara 24 minuta wara d-doża.

Sigurtà

Il-Programm Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL)

Il-Programm MEDAL kien Programm tar-Riżultati tas-Sigurtà Kardjovaskulari (CV) imfassal prospettivament ta' taghrif miġbur flimkien minn tliet provi randomizzati, *double-blind* ikkontrollati b'komparatur, l-istudju MEDAL, EDGE II u EDGE.

L-Istudju MEDAL, kien studju tar-riżultati CV immexxi minn punt ta' tmiem fi 17,804 pazjenti OA u 5,700 pazjent RA ikkurati b'etoricoxib 60 (OA) jew 90 mg (OA u RA) jew diclofenac 150 mg kuljum għal perjodu medju ta' 20.3 xahar (massimu ta' 42.3 xahar, medjan ta' 21.3 xahar). F'din il-prova, ġew irrekordjati biss episodji avversi serji u diskontinwi dovuti għal kwalunkwe episodju avvers.

L-istudji EDGE u EDGE II qabblu t-tollerabilità gastrointestinali ta' etoricoxib kontra diclofenac. L-istudju EDGE nkluda 7111-il pazjent OA ikkurati b'doża ta' etoricoxib 90 mg kuljum (1.5 drabi d-doża rakkomandata għall-OA) jew diclofenac 150 mg kuljum għal perjodu medju ta' 9.1 xhur (massimu 16.6 xahar, medjan ta' 11.4 xahar). L-istudju EDGE II inkluda 4086 pazjent RA ikkurati b'etoricoxib 90 mg kuljum jew diclofenac 150 mg kuljum għal perjodu medju ta' 19.2 xahar (massimu ta' 33.1 xhur, medjan ta' 24 xahar).

Fil-Programm MEDAL bit-taghrif kollu miġbur flimkien, 34,701 pazjent b'OA jew b'RA kienu kkurati għal tul ta' żmien medju ta' 17.9 xahar (massimu ta' 42.3 xahar, medjan ta' 16.3 xahar) b'bejn wiehied u iehor 12,800 pazjent jirċievi kura għal aktar minn 24 xahar. Pazjenti rreġistrati fil-Programm kellhom firxa wiesgħa ta' fatturi ta' riskju kardjovaskulari u gastrointestinali fil-linja bażi. Pazjenti bi storja reċenti ta' infart mijokardjaku, grafting tal-bypass ta' l-arterja koronarja jew intervent koronarju perkutanju fi żmien 6 xhur qabel ir-reġistrazzjoni ġew esklużi. L-użu ta' sustanzi gastroprotettivi u aspirina ta' doża baxxa kien permess fl-istudji.

Sigurtà Ġenerali:

Ma kien hemm ebda differenza sinjifikanti bejn etoricoxib u diclofenac fir-rata ta' episodji trombotiċi kardjovaskulari. Episodji kardjorenali avversi ġew osservati b'mod aktar frekwenti b'etoricoxib aktar milli b'diclofenac, u dan l-effett kien dipendenti fuq id-doża (ara r-riżultati speċifiċi taħt). Episodji gastrointestinali u epatiċi avversi ġew osservati b'mod ferm aktar frekwenti b'diclofenac milli b'etoricoxib. L-inċidenza ta' esperjenzi avversi f'EDGE u EDGE II u ta' esperjenzi avversi meqjusin serji jew li jirriżultaw fi twaqqif ta' l-istudju MEDAL kienu oghla b'etoricoxib milli b'diclofenac.

Riżultati tas-sigurtà kardjovaskulari:

Ir-rata ta' l-episodji avversi serji kardjovaskulari trombotiċi (li jikkonsistu minn episodji kardijaċi, ċerebrovaskulari u episodji vaskulari periferali) kienet komporabbli bejn etoricoxib u diclofenac, u t-taghrif huwa mogħti fil-qosor fit-tabella t'hawn taħt. Ma kien hemm ebda differenza statistikament sinjifikanti fir-rati ta' episodji trombotiċi bejn etoricoxib u diclofenac fis-subgruppi kollha analizzati nkluz kategoriji ta' pazjenti tul firxa ta' riskju kardjovaskulari tal-linja bażi. Meta kkunsidrati separatament, ir-riskju relattivi għal episodji avversi serji kardjovaskulari trombotiċi kkonfermati b'etoricoxib 60 mg jew 90 mg meta mqabbla ma' diclofenac 150 mg kienu simili. ◀

Tabella 1: Rati ta' Episodji CV Trombotiċi Kkonfermati (Programm MEDAL Kongunt)			
	Etoricoxib (N=16819) 25836 Pazjent- Snin	Diclofenac (N=16483) 24766 Pazjent- Snin	Tqabbil tal-Kura
	Rata[†] (95% CI)	Rata[†] (95% CI)	Riskju Relattiv (95% CI)
Episodji Avversi Kardjovaskulari Trombotiċi Kkonfermati Serji			
Per-protokoll	1.24 (1.11, 1.38)	1.30 (1.17, 1.45)	0.95 (0.81, 1.11)
Intenzjoni għall-kura	1.25 (1.14, 1.36)	1.19 (1.08, 1.30)	1.05 (0.93, 1.19)
Episodji Kardijaċi Kkonfermati			
Per-protokoll	0.71 (0.61, 0.82)	0.78 (0.68, 0.90)	0.90 (0.74, 1.10)
Intenzjoni għall-kura	0.69 (0.61, 0.78)	0.70 (0.62, 0.79)	0.99 (0.84, 1.17)
Episodji Ċerebrovaskulari Kkonfermati			
Per-protokoll	0.34 (0.28, 0.42)	0.32 (0.25, 0.40)	1.08 (0.80, 1.46)
Intenzjoni għall-kura	0.33 (0.28, 0.39)	0.29 (0.24, 0.35)	1.12 (0.87, 1.44)
Episodji Vaskulari Periferali Kkonfermati			
Per-protokoll	0.20 (0.15, 0.27)	0.22 (0.17, 0.29)	0.92 (0.63, 1.35)
Intenzjoni għall-kura	0.24 (0.20, 0.30)	0.23 (0.18, 0.28)	1.08 (0.81, 1.44)
[†] Episodji għal kull 100 Pazjent-Sena; CI=intervall ta' fiduċja N=numru totali ta' pazjenti nkluzi fil-popolazzjoni Per-protokoll Per-protokoll: l-episodji kollha dwar terapija ta' studju jew fi żmien 14-il jum mit-twaqqif (għajr: pazjenti li haġu < 75 % tal-medikazzjoni ta' studju tagħhom jew li haġu NSAIDs mhux ta' l-istudju > 10% tal-hin). Intenzjoni għall-kura: l-episodji kkonfermati kollha sa tmiem il-prova (inkluż pazjenti li huma potenzjalment esposti għal interventi mhux ta' l-istudju wara t-twaqqif tal-medikazzjoni ta' l-istudju). Numru totali ta' pazjenti randomizzati, n= 17412 fuq etoricoxib u 17289 fuq diclofenac.			

Il-mortalità CV, kif ukoll il-mortalità in ġenerali, kienet simili bejn il-grupp bil-kura b'etoricoxib u dak bil-kura b'diclofenac

Episodji Kardjorenali:

Bejn wiehied u iehor 50 % tal-pazjenti rreġistrati fl-istudju MEDAL kellhom storja ta' pressjoni għolja fil-linja bażi. Fl-istudju, l-inċidenza ta' twaqqif dovut għal episodji avversi relatati ma' pressjoni għolja kienet statistikament ferm oghla għal etoricoxib milli għal diclofenac. L-inċidenza ta' episodji avversi ta' kollass kongestiv tal-qalb (twaqqif u episodji serji) sehhew f'rati simili fuq etoricoxib 60 mg meta mqabbel ma' diclofenac 150 mg iżda kienet oghla għal etoricoxib 90 mg meta mqabbel ma' diclofenac 150 mg (statistikament sinjifikanti għal 90 mg etoricoxib vs. 150 mg diclofenac fil-ko-orti OA ta' MEDAL). L-inċidenza ta' episodji avversi ta' kollass kongestiv tal-qalb ikkonfermati (episodji li kienu serji u rriżultaw f'kura l-isptar jew fi żjara f'dipartiment ta' l-emergenza) kienet oghla iżda mhux b'mod sinjifikanti b'etoricoxib milli b'diclofenac 150 mg, u dan l-effett kien dipendenti fuq id-doża. L-inċidenza ta' twaqqif dovut għal episodji avversi relatati ma' edema kienet oghla għal etoricoxib milli għal diclofenac 150 mg, u dan l-effett kien dipendenti fuq id-doża (statistikament sinjifikanti għal etoricoxib 90 mg, iżda mhux għal etoricoxib 60 mg).

Ir-riżultati kardjorenali għal EDGE u EDGE II kienu konsistenti ma' dawk deskritti għall-Istudju ta' MEDAL.

Fl-istudji tal-Programm MEDAL individwali, għal etoricoxib (60 mg jew 90 mg), l-inċidenza assoluta ta' waqfien fi kwalunkwe grupp ta' kura kien sa 2.6% għal pressjoni għolja, sa 1.9% għal edema, u sa 1.1% għal kollass kongestiv tal-qalb, b'rati oghla ta' waqfien osservati b'etoricoxib 90 mg milli b'etoricoxib 60 mg.

Ir-Rizultati tat-Tollerabilità Gastrointestinali tal-Programm MEDAL:

Rata ferm aktar baxxa ta' waqfien tal-kura minhabba xi episodju GI kliniku avvers (eż. dispepsija, uġiġh addominali, ulċera) giet osservata b'etoricoxib meta mqabbla ma' diclofenac fi hdan kull wiehed mit-tliet studji komponenti tal-Programm MEDAL. Ir-rati ta' waqfien dovuti għal episodji GI kliniċi avversi għal kull mitt pazjent-snin fuq il-perjodu kollu ta' l-istudju kienu kif ġej: 3.23 għal etoricoxib u 4.96 għal diclofenac fl-Istudju MEDAL; 9.12 b'etoricoxib u 12.28 b'diclofenac fl-istudju EDGE; u 3.71 b'etoricoxib u 4.81 b'diclofenac fl-istudju EDGE II.

Ir-Rizultati tas-Sigurtà Gastrointestinali tal-Programm MEDAL:

B'kollox ma' kollox, l-episodji GI ta' fuq kienu definiti bħala perforazzjonijiet, ulċeri u fsada. Is-subsett ta' l-episodji GI ta' fuq ġenerali meqjusin bħala kkomplicati kien jinkludi perforazzjonijiet, ostruzzjonijiet u fsada kkomplicata; is-subsett ta' episodji GI ta' fuq meqjusin bħala mhux ikkomplicati inkludew fsada mhux ikkomplicata u ulċeri mhux ikkomplicati. Rata ferm aktar baxxa ta' episodji GI ta' fuq ġenerali giet osservata b'etoricoxib meta mqabbla ma' diclofenac. Ma kien hemm ebda differenza sinjifikanti bejn etoricoxib u diclofenac fir-rata ta' episodji kkomplicati. Għas-subsett ta' episodji ta' emorraġija GI ta' fuq (ikkomplicati u mhux ikkomplicati flimkien), ma kien hemm ebda differenza sinjifikanti bejn etoricoxib u diclofenac. Il-benefiċċju GI ta' fuq għal etoricoxib meta mqabbel ma' diclofenac ma kienx statistikament sinjifikanti f'pazjenti li kienu qegħdin jiehdu aspirina ta' doża baxxa fl-istess hin (bejn wiehed u iehor 33% tal-pazjenti).

Ir-rati għal kull mitt pazjent sena ta' episodji kliniċi GI ta' fuq ikkomplicati u mhux ikkomplicati kkonfermati (perforazzjonijiet, ulċeri u fsada (PUBs)) kienu 0.67 (95% CI 0.57, 0.77) b'etoricoxib u 0.97 (95% CI 0.85, 1.10) b'diclofenac, u dan ta' riskju relattiv ta' 0.69 (95% CI 0.57, 0.83).

Ir-rata għal episodji GI kkonfermati f'pazjenti anzjani giet evalwata u l-akbar tnaqqis gie osservat f'pazjenti ≥ 75 sena (1.35 [95% CI 0.94, 1.87] vs. 2.78 [95% CI 2.14, 3.56] (episodji għal kull mitt pazjent-sena għal etoricoxib u diclofenac, rispettivament).

Ir-rati ta' episodji kliniċi GI baxxi kkonfermati (perforazzjoni żgħira jew kbira ta' l-imsaren, ostruzzjoni, jew emorraġija, (POBs)) ma kinux ferm differenti bejn etoricoxib u diclofenac.

Ir-Rizultati tas-Sigurtà Epatika tal-Programm MEDAL:

Etoricoxib kien assoċjat ma' rata li statistikament kienet ferm aktar baxxa ta' waqfien dovut għal esperjenzi avversi relatati mal-fwied milli għal diclofenac. Fil-Programm MEDAL bit-tagħrif migbur flimkien, 0.3% tal-pazjenti fuq etoricoxib u 2.7% tal-pazjenti fuq diclofenac waqfu minhabba esperjenzi avversi relatati mal-fwied. Ir-rata għal kull mitt pazjent-snin kienet 0.22 għal etoricoxib u 1.84 għal diclofenac (valur-p kien <0.001 għal etoricoxib vs. diclofenac). Madankollu, hafna mill-esperjenzi avversi epatiċi fil-Programm MEDAL ma kinux serji.

Tagħrif Addizzjonali dwar is-Sigurtà Kardjovaskulari Trombotika

Fi studji kliniċi għajr l-Istudji tal-Programm MEDAL, madwar 3100 pazjent ġew trattati b'etoricoxib ≥ 60 mg kuljum għal 12-il ġimgħa jew aktar. Ma kien hemm ebda differenza kbira fir-rata ta' episodji kardjovaskulari trombotiċi serji kkonfermati bejn pazjenti li rċevew etoricoxib ≥ 60 mg, placebo, jew NSAIDs mhux naproxen. Madankollu, ir-rata ta' dawn l-episodji kienet oghla f'pazjenti li jirċievu etoricoxib meta mqabbla ma' dawh li jirċievu naproxen 500 mg darbtejn kuljum. Id-differenza fl-attività kontra l-pjastrini bejn xi NSAIDs li jinibixxu COX-1 u inibituri COX-2 selettivi tista' tkun ta' sinjifikat klinikali f'pazjenti f'riskju ta' episodji trombo-emboliċi. Inibituri COX-2 selettivi jnaqqsu l-formazzjoni ta' prostacyclin sistemiku (u għalhekk possibbilment endoteljali) minghajr ma jaffettwaw it-thromboxane tal-pjastrini. Ir-relevanza klinika ta' dawn l-osservazzjonijiet ma gietx stabbilita.

Tagħrif Addizzjonali dwar is-Sigurtà Gastrointestinali

F'żewġ studji ta' endoskopija *double-blind* ta' 12-il ġimgha, l-inċidenza kumulattiva ta' ulċerazzjoni gastroduodenali kienet ferm inqas fil-pazjenti kkurati b'etoricoxib 120 mg darba kuljum milli f'pazjenti kkurati jew b'naproxen 500 mg darbtejn kuljum jew b'ibuprofen 800 mg tliet darbiet kuljum. Etoricoxib kellu inċidenza oġhla ta' ulċerazzjoni meta mqabbel ma' placebo.

L-Istudju dwar il-Funzjoni Renali fl-Anzjani

Studju bi grupp parallel, ikkontrollat bi placebo, *double-blind*, randomizzat evalwa l-effetti ta' 15-il jum ta' kura ta' etoricoxib (90 mg), celecoxib (200 mg bid), naproxen (500 mg bid) u placebo fuq it-tnehhija ma' l-awrina tas-sodju, pressjoni tad-demmi, u parametric oħrajn tal-funzjoni renali f'suġġetti ta' bejn 60 u 85 sena fuq dieta ta' sodju ta' 200-mEq/kuljum. Etoricoxib, celecoxib, u naproxen kellhom effetti simili fuq it-tnehhija tas-sodju ma' l-awrina fuq iż-2 ġimghat tal-kura. Il-komparaturi attivi kollha wrew zieda meta mqabbla ma' placebo fir-rigward ta' pressjonijiet sistoliċi fid-demmi; madankollu, etoricoxib kien assoċjat ma' zieda statistikament sinjifikanti f'Jum 14 meta mqabbel ma' celecoxib u naproxen (bidla medja mil-linja bażi għal pressjoni sistolika tad-demmi: etoricoxib 7.7 mmHg, celecoxib 2.4 mmHg, naproxen 3.6 mmHg).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Etoricoxib mogħti mill-halq huwa assorbit sewwa. Il-bijodisponibbiltà assoluta hija madwar 100%. Wara dożaġġ ta' 120 mg darba kuljum b'rata fissa, il-konċentrazzjoni massima tal-plasma (medja ġeometrika $C_{max} = 3.6 \mu\text{g/ml}$) kienet osservata wara madwar siegħa (T_{max}) wara li nġhatat lil adulti msajmin. L-erja medja ġeometrika taħt il-kurva (AUC_{0-24hr}) kienet $37.8 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$. Il-farmakokinetiċi ta' etoricoxib huma lineari tul il-medda klinika kollha tad-doża.

Id-doża ma' ikel (ikla b'hafna xaham) ma kellhiex effett fuq l-ammont ta' assorbiment ta' etoricoxib wara għoti ta' doża ta' 120 mg. Ir-rata ta' assorbiment kienet affettwata, u rriżultat fi tnaqqis ta' 36% f' C_{max} u f'zieda fit- T_{max} b'sagħtejn. Dan it-tagħrif mhuwiex meqjus b'hala klinikament sinjifikanti. Fi provi kliniċi, etoricoxib ingħata mingħajr ma tqies it-tehid ta' l-ikel.

Distribuzzjoni

Etoricoxib huwa bejn wiehded u iehor 92% marbut mal-proteina tal-plasma umana fuq il-medda ta' konċentrazzjonijiet ta' 0.05 sa $5 \mu\text{g/ml}$. Il-volum tad-distribuzzjoni f'rata fissa (V_{dss}) kien bejn wiehded u iehor 120 l fl-umani.

Etoricoxib jaqsam il-plaċenta f'firien u fniek, u l-barriera tad-demmi u l-mohħ fil-firien.

Metabolizmu

Etoricoxib huwa metabolizzat b'mod estensiv b' $<1\%$ tad-doża rkuprata fl-awrina b'hala l-medicina prinċipali. Ir-rota maġġuri tal-metabolizmu biex tiffurma d-derivattiv 6'-hydroxymethyl hija kkatalizzata mill-enzimi ta' CYP. CYP3A4 jidher li jikkontribwixxi għall-metabolizmu ta' etoricoxib *in vivo*. Studji *in vitro* jindikaw li CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 u CYP2C19 ukoll jistgħu jikkatalizzaw il-mogħdija metabolika prinċipali, iżda l-irwoli kwantitattivi tagħhom ma ġewx studjati *in vivo*.

Hames metaboliti ġew identifikati fil-bniedem. Il-metabolit prinċipali huwa d-derivattiv 6'-carboxylic acid ta' etoricoxib iffurmat b'ossidazzjoni ulterjuri tad-derivattiv 6'-hydroxymethyl. Dawn il-metaboliti prinċipali jew ma juru ebda attività li titkejjel jew huma biss attivi b'mod debboli b'hala inibituri ta' COX-2. Ebda minn dawn il-metaboliti ma jinibixxu COX-1.

Eliminazzjoni

Wara għoti ta' doża ġol-vini radju-tikkettjata ta' 25 mg waħdanija ta' etoricoxib lil suġġetti b'saħħithom, 70 % tar-radju-attività giet irkuprata fl-awrina u 20% fil-feċi, l-aktar b'hala metabolite. Inqas minn 2% giet irkuprata b'hala medicina mhux mibdula.

L-eliminazzjoni ta' etoricoxib issehh kwazi esklussivament permezz ta' metabolizmu segwit minn tnehhija mill-kliewi. Koncentrazzjonijiet ta' stat fiss ta' etoricoxib jintlaħqu fi żmien sebat ijiem ta' għoti ta' darba kuljum ta' 120 mg, bi proporzjon ta' akkumulazzjoni ta' madwar 2, li jikkorrespondi għal *half-life* ta' madwar 22 siegħa. It-tnehhija mill-plasma wara doża ġol-vini ta' 25 mg hija stmata li tkun madwar 50 ml/min.

Karatteristiċi fil-pazjenti

L-anzjani: Il-farmakokinetiċi fl-anzjani (65 sena jew aktar) huma simili għal daww f'żgħażaġħ.

Sess: Il-farmakokinetiċi ta' etoricoxib huma simili bejn l-irġiel u n-nisa.

Indeboliment tal-fwied: Pazjenti b'malfunzjonament hafif tal-fwied (skor ta' Child-Pugh ta' 5-6) mogħtijin etoricoxib 60 mg darba kuljum kellhom AUC medju li kien madwar 16% oġħla meta mqabbel ma' dak ta' suġġetti b'saħħihom mogħtijin l-istess reġimen. Pazjenti b'malfunzjonament moderat tal-fwied (skor ta' Child-Pugh 7-9) mogħtijin etoricoxib 60 mg **darba iva u darba le** kellhom AUC medju simili għal dak ta' suġġetti b'saħħithom li nġħataw etoricoxib 60 mg darba kuljum; etoricoxib 30 mg darba kuljum ma ġiex studjat f'din il-popolazzjoni. Ma hemm ebda taġħrif kliniku jew farmakokinetiku f'pazjenti b'malfunzjonament sever tal-fwied (skor ta' Child-Pugh ≥ 10). (Ara Sezzjonijiet 4.2 u 4.3).

Indeboliment tal-kliewi: Il-farmakokinetiċi ta' doża waħda ta' etoricoxib 120 mg f'pazjenti b'indeboliment renali moderat għal sever u pazjenti b'mard tal-kliewi fil-fażi finali fuq emodjalizi ma kinux ferm differenti minn daww f'suġġetti b'saħħithom. L-emodjalizi kkontribwiet b'mod negligibbli għall-eliminazzjoni (tnehhija b'djalizi ta' madwar 50 ml/min). (Ara Sezzjonijiet 4.3 u 4.4.)

Pazjenti pedjatriċi: Il-farmakokinetiċi ta' etoricoxib f'pazjenti pedjatriċi (<12-il sena) ma ġewx studjati.

Fi studju farmakokinetiku (n=16) li sar fuq adoloxxenti (ta' bejn 12 u 17-il sena) il-farmakokinetiċi fl-adoloxxenti li jiżnu bejn 40 u 60 kg mogħtijin etoricoxib 60 mg darba kuljum u adoloxxenti >60 kg mogħtijin etoricoxib 90 mg darba kuljum kienu simili għall-farmakokinetiċi fl-adulti mogħtijin etoricoxib 90 mg darba kuljum. Is-sigurtà u l-effettività ta' etoricoxib f'pazjenti pedjatriċi għadhom ma ġewx stabbiliti (ara sezzjoni 4.2).

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-medicina

Fi studji prekliniċi, etoricoxib intwera li ma kienx ġenotossiku. Etoricoxib ma kienx karċinogeniku fil-ġrieden. Il-firien żviluppaw adenomi epatoċellulari u taċ-ċelloli follikulari tat-tirojde bi kwazi > darbtejn id-doża umana ta' kuljum [90 mg] abbażi ta' espożizzjoni sistemika meta ddożati kuljum għal madwar sentejn. Adenomi epatoċellulari u taċ-ċelloli follikulari tat-tirojde osservati fil-firien huma meqjusin bħala konsegwenza ta' mekkanizmu speċifiku għall-firien relatat ma' induzzjoni ta' enzim CYP tal-fwied. Etoricoxib ma ntweriex li jikkawża induzzjoni ta' enzim CYP3A epatiku fil-bniedem.

Fil-firien, it-tossiċità gastrointestinali ta' etoricoxib żdiedet mad-doża u mal-ħin ta' espożizzjoni. Fl-istudju ta' 14-il ġimġħa, etoricoxib ikkawża ulċeri gastrointestinali f'espożizzjonijiet oġħla minn daww li deħru fuq il-bniedem fid-doża terapewtika. Fl-istudju tat-tossiċità ta' 53 ġimġħa u ta' 106 ġimġħa, ulċeri gastrointestinali deħru wkoll f'espożizzjonijiet komparabbli ma' daww li deħru fil-bniedem fid-doża terapewtika. Fil-klieb, l-anormalitajiet renali u gastrointestinali deħru f'espożizzjonijiet għoljin.

Etoricoxib ma kienx teratoġeniku fl-istudji dwar it-tossiċità riproduttiva li sar fuq firien bi 15 mg/kg/kuljum (dan jirrappreżenta madwar 1.5 drabi d-doża umana kuljum [90 mg] abbażi ta' espożizzjoni sistemika). Fil-fniek, żieda relatata mal-kura f'malformazzjonijiet kardjovaskulari ġiet osservata f'livelli ta' espożizzjoni taħt l-espożizzjoni klinika fid-doża umana ta' kuljum (90 mg). Madankollu, ebda malformazzjoni fetali esterna jew skeletali relatata mal-kura ma ġiet osservata.

F'firien u fniek, kien hemm zieda dipendenti fuq id-doża f'telf ta' wara l-impjantazzjoni f'espożizzjonijiet ikbar minn jew daqs 1.5 drabi l-espożizzjoni umana (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.6).

Etoricoxib jitneħħa fil-halib ta' firien li jreddghu f'koncentrazzjonijiet ta' madwar darbtejn daww fil-plasma. Kien hemm tnaqqis fil-piż tal-ġisem tal-ferh wara espożizzjoni tal-frieh għal halib mingħand l-omm mogħtija etoricoxib matul it-treddigh.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

Qalba:

Calcium hydrogen phosphate (anhydrous)

Croscarmellose sodium

Magnesium stearate

Microcrystalline cellulose

Kisja tal-pillola:

Carnauba wax

Lactose monohydrate

Hypromellose

Titanium dioxide (E171)

Triacetin.

Il-pilloli ta' 30, 60 u 120 mg ukoll fihom carmine lake indigo (E132) u ferric oxide isfar (E172).

6.2 Inkompatibilitajiet

Ma jghoddx f'dan il-każ.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Fliexken: Żomm ir-reċipjent magħluq sewwa sabiex tipprotegi mill-umdità.

Folji: Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

30 mg

Folji ta' l-aluminju/aluminju f'pakketti li fihom 7 u 28 pillola.

60, 90 u 120 mg

Folji ta' l-aluminju/aluminju f'pakketti li fihom 2, 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 98 jew 100 pillola.

Folji ta' l-aluminju/aluminju (doži singoli) f'pakketti li fihom 50 jew 100 pillola.

Fliexken bojod, tondi, HDPE b'tapp abjad tal-polypropylene li fihom 30 pillola u żewġ reċipjenti dessikanti ta' 1 gramma jew 90 pillola u reċipjent dessikant ta' 1 gramma.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha huma għal skop kummerċjali.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Ebda rekwiżit speċjali.

7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

[Ara Anness 1- Għandha timtela fuq livell nazzjonali]

{Isem u indirizz}

{tel}

{fax}

{e-mail}.

8. NUMRU TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

[Għandha timtela fuq livell nazzjonali].

9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI

[Għandha timtela fuq livell nazzjonali].

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

[Għandha timtela fuq livell nazzjonali].

TIKKETTA

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MIEGHU

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

<ARCOXIA (ara l-Anness 1)> 30 mg pilloli miksijin b'rita
<ARCOXIA (ara l-Anness 1)> 60 mg pilloli miksijin b'rita
<ARCOXIA (ara l-Anness 1)> 90 mg pilloli miksijin b'rita
<ARCOXIA (ara l-Anness 1)> 120 mg pilloli miksijin b'rita
[Ara l-Anness I – Ghandha timtela fuq livell nazzjonali]

Etoricoxib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZI ATTIVI

Kull pillola fiha 30 mg etoricoxib.
Kull pillola fiha 60 mg etoricoxib.
Kull pillola fiha 90 mg etoricoxib.
Kull pillola fiha 120 mg etoricoxib.

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Lactose (ara l-fuljett għal aktar taghrif).

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30mg

7 Pilloli miksijin b'rita
28 Pillola miksija b'rita

60 mg – 90 mg -120mg

2 Pilloli miksijin b'rita
5 Pilloli miksijin b'rita
7 Pilloli miksijin b'rita
10 Pilloli miksijin b'rita
14-il Pillola miksija b'rita
20 Pillola miksija b'rita
28 Pillola miksija b'rita
30 Pillola miksija b'rita
50 Pillola miksija b'rita
84 Pillola miksija b'rita
98 Pillola miksija b'rita
100 Pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Fliexken

Żomm ir-reċipjent magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità.

Folji

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

[Ara Anness I – Li għandha timtela fuq livell nazzjonali] [*Għal proceduri ta' referenza*]

{Isem u Indirizz}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

[Għandha timtela fuq livell nazzjonali]

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

[Ghandha timtela fuq livell nazzjonali]

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

[Ghandha timtela fuq livell nazzjonali]

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

[Ghandha timtela fuq livell nazzjonali]

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
--

FOLJI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

<ARCOXIA (ara l-Anness 1)> 30 mg pilloli miksijin b'rita
<ARCOXIA (ara l-Anness 1)> 60 mg pilloli miksijin b'rita
<ARCOXIA (ara l-Anness 1)> 90 mg pilloli miksijin b'rita
<ARCOXIA (ara l-Anness 1)> 120 mg pilloli miksijin b'rita
[Ara Anness I – Li għandha timtela fuq livell nazzjonali]

Etoricoxib

2. ISEM TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

[Ara Anness I – Li għandha timtela fuq livell nazzjonali]

MSD

3. DATA TA' META JISKADI

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
FLIXKUN HDPE**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

ARCOXIA (ara l-Anness 1) 60 mg pilloli miksijin b'rita
ARCOXIA (ara l-Anness 1) 90 mg pilloli miksijin b'rita
ARCOXIA (ara l-Anness 1) 120 mg pilloli miksijin b'rita

[Ara Anness I – Li għandha timtela fuq livell nazzjonali]

Etoricoxib

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

3. DATA META JISKADI

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKOND IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

30 pillola miksijin b'rita (fliexken HDPE)
90 pillola miksijin b'rita (fliexken HDPE)

6. OHRAJN

FULJETT TA' TAGHRIF

FULJETT TA' TAGHRIF: INFORMAZZJONI GHAL MIN QED JAGHMEL UŻU MINNU

ARCOXIA 30 mg pilloli miksijin b'rita
ARCOXIA 60 mg pilloli miksijin b'rita
ARCOXIA 90 mg pilloli miksijin b'rita
ARCOXIA 120 mg pilloli miksijin b'rita

[Ara l-Anness I – Li għandha timtela fuq livell nazzjonali]

Etoricoxib

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina.

Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.

Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

Din il-medicina għet mogħtija lilek. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sintomi bħal tiegħek.

Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li m'humieq imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għidlit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu <ARCOXIA> u għalxiex jintuża
2. Qabel ma tiehu <ARCOXIA>
3. Kif għandek tiehu <ARCOXIA>
4. Effetti sekondarji li jista' jkollu
5. Kif taħzen <ARCOXIA>
6. Aktar tagħrif

1. X'INHU <ARCOXIA> U GħALXIEX JINTUŻA

- <ARCOXIA> huwa wiehed minn grupp ta' medicini msejha inibituri selettivi cox-2. dawn jappartjenu għal familja ta' medicini msejha medicini anti-infjammatorji mhux steroidi (nsaids).
- <ARCOXIA> Etoricoxib jgħin biex inaqqas l-uġiħ u n-nefha (infjammazzjoni) fil-ġogi u l-muskoli ta' persuni li jbatu bl-osteoartrite, l-artrite rewmatojde, ankylosing spondylitis u l-gotta.

X'inhil-osteoartrite?

Osteoartrite hija marda tal-ġogi. Din tirriżulta mill-kollass gradwali tal-qarquċa li tipprotegi t-truf ta' l-għadam. Din tikkawża nefha (infjammazzjoni), uġiħ, tenerezza, ebusija tal-ġisem u diżabilità.

X'inhil-artrite rewmatojde?

L-artrite rewmatojde hija marda infjammatorja tal-ġogi għal perjodu ta' żmien twil. Din tikkawża uġiħ, ebusija tal-ġisem, nefha, u zieda fit-telf tal-moviment fil-ġogi li taffettwa. Tista' tikkawża wkoll infjammazzjoni f'partijiet oħra tal-ġisem.

X'inhil-gotta?

Il-gotta hija marda ta' attakki għal għarrieda u rikorrenti ta' infjammazzjoni li ġġib uġiħ kbir u ħmura fil-ġogi. Hija kkawżata minn depożiti ta' kristalli minerali fil-ġog.

X'inhil-ankylosing spondylitis?

Ankylosing spondylitis hija marda infjammatorja ta' l-ispina u tal-ġogi l-kbar.

2. QABEL TIEHU <ARCOXIA>

Tihux <ARCOXIA>:

- jekk inti allergiku (tbati minn sensitività eċċessiva) għal etoricoxib jew għal xi sustanza oħra ta' <ARCOXIA> (ara Aktar tagħrif, sezzjoni 6)
- jekk inti allergiku għal mediċini anti-infjammatorji mhux sterojdi (NSAIDs), inkluż aspirina u inibituri COX-2 (ara Effetti Sekondarji Possibbli, sezzjoni 4)
- jekk bħalissa għandek ulċera fl-istonku jew fsada fl-intestini jew fl-istonku tiegħek
- jekk għandek marda serja fil-fwied
- jekk għandek marda serja fil-kliwi
- jekk inti tqila jew tahseb li tista' tkun tqila jew inkella qegħda tredda' (ara 'Tqala u treddigh')
- jekk inti għandek inqas minn 16-il sena
- jekk għandek marda infjammatorja ta' l-imsaren, bħall-Marda ta' Crohn, Kolite Ulċerattiva jew Kolite
- jekk it-tabib tiegħek ikun iddijanostika problemi tal-qalb inkluż kollass tal-qalb (tipi moderati jew severi), angina (uġiġ fis-sider) jew jekk kellek attakk tal-qalb, kirurgija tal-bypass, marda arterjali periferali (ċirkolazzjoni batuta fir-riglejn jew fis-saqajn minhabba arterji dojoq jew imblokkati), jew kwalunkwe tip ta' puplesija (inkluż mini-puplesija, attakk iskemiku temporanju jew TIA). Etoricoxib jista' jżid kemmxejn ir-riskju ta' attakk tal-qalb jew ta' puplesija tiegħek u din hija r-raġuni l-għala ma għandux jintuza f'dawk li diġà kellhom problemi tal-qalb jew puplesija
- jekk għandek pressjoni tad-demem għolja li ma gietx ikkontrollata bit-trattament (ara mat-tabib tiegħek jew man-ners tiegħek jekk m'intix ċert/a jekk il-pressjoni tad-demem tiegħek hijiex ikkontrollata b'mod adegwat)

Jekk tahseb li xi punt minn dawn t'hawn fuq huwa rilevanti għalik, tihux il-pilloli qabel ma tkun ikkonsultajt mat-tabib tiegħek.

Oqgħod attent hafna b'<ARCOXIA>

<ARCOXIA> jista' ma jkunx tajjeb għalik, jew jista' jkun hemm bżonn li inti tkun immonitorjat regolament meta tkun qed tiehdu jekk xi punt minn dawn li ġejjin japplika għalik:

- Għandek storja ta' fsada fl-istonku jew ta' ulċeri.
- Jekk inti de-idrat, per eżempju minn attakk ta' rimettar jew dijarrea.
- Għandek nefha minhabba żamma ta' fluwidi.
- Għandek storja ta' kollass tal-qalb, attack tal-qalb jew xi forma oħra ta' mard tal-qalb.
- Għandek storja ta' puplesija jew ta' mini puplesija.
- Għandek storja ta' pressjoni għolja tad-demem. <ARCOXIA> jista' jżid il-pressjoni tad-demem f'xi nies, b'mod speċjali f'dozi għoljin, u t-tabib tiegħek ikun irid jara l-pressjoni tad-demem tiegħek minn żmien għal żmien.
- Għandek xi storja ta' mard tal-fwied jew tal-kliwi.
- Qed tiġi kkurat/a għal infezzjoni. <ARCOXIA> jista' jaħbi deni, li huwa sinjal ta' infezzjoni.
- Inti mara li tixtieq tinqabad tqila.
- Inti anzjan/a (jiġifieri għandek aktar minn 65 sena).
- Għandek id-dijabete, kolesterol għoli, jew tpejjep Dawn jistgħu jżidu r-riskju ta' mard tal-qalb tiegħek.

Jekk m'intix ċert jekk xi punt minn dawn t'hawn fuq japplikax għalik, **kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu <ARCOXIA>** biex tara jekk din il-mediċina hijiex tajba għalik.

<ARCOXIA> jahdem tajjeb kemm fuq pazjenti anzjani kif ukoll fuq pazjenti adulti iżgħar fl-età. Jekk inti anzjan/a (jiġifieri għandek aktar minn 65 sena), it-tabib tiegħek ikun irid jiċċekjak b'mod adegwat. Ebda aġġustament fid-doża ma huwa mehtieg għal pazjenti anzjani.

Meta tuża medicini ohra

Jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu jew hadt dan l-aħħar xi medicini ohra, anki dawk minghajr riċetta.

B'mod partikolari, jekk qed tiehu xi medicini minn dawn li ġejjin, it-tabib tiegħek ikun irid jimmonitorja sabiex jara li l-medicini tiegħek qegħdin jaħdmu sew, ladarba tibda tiehu <ARCOXIA>:

- medicini li jraqu d-demem tiegħek (antikoagulanti), bhall-warfarina
- rifampicin (antibijotiku)
- methotrexate (medicina użata għat-trażzin tas-sistema immunitarja, u spiss użata f'artrite reumatojde)
- medicini użati biex jgħinu jikkontrollaw pressjoni tad-demem għolja u indeboliment tal-qalb imsejhin inibituri ACE u imblokkaturi ta' riċetturi angiotensin, eżempji jinkludu enalapril u ramipril, u losartan u valsartan
- litju (medicina użata sabiex tikkura xi tipi ta' dipressjoni)
- diuretiċi (pilloli ta' l-ilma)
- ciclosporin jew tacrolimus (medicini użati għat-trażzin tas-sistema immunitarja)
- digoxin (medicina għall-kollass tal-qalb u għal ritmu irregolari tal-qalb)
- minoxidil (medicina wżata biex tikkura pressjoni tad-demem għolja)
- pilloli salbutamol jew soluzzjoni orali (medicina għall-ażżma)
- pilloli ta' kontroll tat-twelid
- terapija ta' sostituzzjoni ta' l-ormoni
- aspirina, ir-riskju ta' ulċeri fl-istonku huwa ikbar jekk tiehu <ARCOXIA> ma' l-aspirina.
 - <ARCOXIA> jista' jittiehed ma' aspirina ta' doża baxxa. Jekk fil-preżent qed tiehu aspirina ta' doża baxxa biex timpedixxi attakki tal-qalb jew puplesija, ma għandekx tieqaf tiehu aspirina sakemm tkellem lit-tabib tiegħek
 - tihux aspirina ta' doża għolja jew medicina anti-infjammatorji oħrajn meta tiehu <ARCOXIA>

Tqala u treddigh

Il-pilloli ta' <ARCOXIA> ma għandhomx jintużaw waqt tqala. Jekk inti tqila jew taħseb li inti tqila, jew jekk qegħda tippjana li ssir tqila, tihux il-pilloli. Jekk tohroġ tqila, waqqaf il-pilloli u kellem lit-tabib tiegħek. Kellem lit-tabib tiegħek jekk m'intix ċerta jew jekk taħseb li għandek bżonn aktar parir.

Mhuwiex magħruf jekk <ARCOXIA> johroġ fil-halib uman. Jekk qegħda tredda', jew jekk qegħda tippjana li tredda', ikkonsulta mat-tabib tiegħek qabel tiehu <ARCOXIA>. Jekk qegħda tuża <ARCOXIA>, ma għandekx tredda'.

Sewqan u thaddim ta' magni

Sturdament u hedla ġew irrapportati f'xi pazjenti li kienu qegħdin jiehdu <ARCOXIA>.

Issuqx jekk tesperjenza sturdament jew hedla.

Tużax għodda jew magni jekk tesperjenza sturdament jew hedla.

Tagħrif importanti dwar xi whud mis-sustanzi ta' <ARCOXIA>

<ARCOXIA> fih lactose. Jekk it-tabib tiegħek qallek li inti ma tittollerax xi zokkor, kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu dan il-prodott medicinali.

3. KIF TIEHU <ARCOXIA>

Dejjem ghandek tiehu <ARCOXIA> eżatt kif jghidlek it-tabib tieghek. Ghandek tiċċekkja mat-tabib jew ma' l-ispizjar tieghek jekk ma tkunx ċert/a.

Il-Pilloli ta' <ARCOXIA> ma għandhomx jittieħdu mit-tfal jew mill-adoloxxenti li għandhom inqas minn 16-il sena.

Hu l-Pilloli ta' <ARCOXIA> mill-halq darba kuljum. <ARCOXIA> jista' jittiehed bi jew mingħajr ikel.

Tihux aktar mid-doża rakkomandata għall-kundizzjoni tieghek. It-tabib tieghek ikun irid jiddiskuti l-kura tieghek minn żmien għall-iehor. Huwa importanti li tuża l-iżgħar doża li tikkontrolla l-uġiġh tieghek u ma għandekx tiehu <ARCOXIA> għal perjodu ta' żmien itwali milli jkun hemm bżonn. Dan minhabba li r-riskji ta' attakki tal-qalb u ta' puplesiji jistghu jiżdiedu wara kura prolungata, b'mod speċjali b'doži għoljin.

Osteoartrite

Id-doża rakkomandata hija 30 mg darba kuljum, miżjuda għal massimu ta' 60 mg darba kuljum jekk ikun hemm bżonn.

Artrite rewmatojde

Id-doża rakkomandata hija 90 mg darba kuljum.

Gotta

Id-doża rakkomandata hija 120 mg darba kuljum li għandha tintuża biss għall-perjodu ta' uġiġh akut, limitat għal massimu ta' 8 ijiem kura.

Ankylosing spondylitis

Id-doża rakkomandata hija 90 mg kuljum.

Nies bi problemi tal-fwied

- Jekk ghandek marda tal-fwied hafifa, ma għandekx tiehu aktar minn 60 mg kuljum.
- Jekk ghandek marda tal-fwied **moderata**, ma għandekx tiehu aktar minn 60 mg kuljum **darba iva u darba le** jew 30 mg kuljum.

Jekk tuża aktar <ARCOXIA> milli suppost

Qatt ma għandek tiehu iktar pilloli milli jghidlek it-tabib. Jekk tiehu wisq Pilloli <ARCOXIA>, għandek tmur tfittex attenzjoni medika minnufih.

Jekk tinsa tiehu <ARCOXIA>

Dejjem ghandek tiehu <ARCOXIA> skond il-parir tat-tabib. Jekk tinsa tiehu doża, kull ma għandek tagħmel huwa li l-ghada tkompli bl-iskeda normali tieghek. Tihux doża doppja biex tpatti għal kull pillola li tkun insejt tiehu.

Jekk ghandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' dan il-prodott, staqsi, lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

4. EFFETTI SEKONDARJI LI JISTA' JKOLLU

Bħal kull mediċina oħra, <ARCOXIA> jista' jkollu effetti mhux mixtieqa, għalkemm ma jidhrux fuq kulhadd.

Jekk tiżviluppa kwalunkwe sinjal minn dawn, għandek tiegħi <ARCOXIA> u għandek tkellem lit-tabib tiegħek minnufih:

- jekk tesperjenza qtugħ ta' nifs, uġiġ fis-sider, jew nefha fl-għekiesi jew jekk dawn imorru għall-aghār
- il-ġilda u l-għajnejn jisfaru (suffejra) – dawn huma sinjali ta' problemi fil-fwied
- uġiġ sever jew kontinwu fl-istonku jew jekk l-ippurġar tiegħek isir iswed
- reazzjoni allergika – li tista' tinkludi problem tal-ġilda bħal ulċeri jew infafet, jew nefha tal-wiċċ, xofftejn, ilsien, jew gerżuma li tista' tikkawża diffikultà fit-tehid tan-nifs

L-effetti sekondarji li għejjin jistgħu jsejnhu matul trattament b'<ARCOXIA>:

Komuni (li jsejnhu f'aktar minn persuna 1 minn kull 100 u f'inqas minn persuna 1 minn kull 10)

Dgħjufija u għejja, sturdament, uġiġ ta' ras, mard simili għal dak ta' l-influenza, dijarrea, gass, nawseja, indigestjoni (dispepsija), uġiġ jew skumdità fl-istonku, hruq ta' stonku, tibdil fit-testijiet tad-demem relatat mal-fwied tiegħek, nefha fir-riglejn u/jew fis-saqajn dovuta għal żamma ta' fluwidu (edema), pressjoni tad-demem oġhla, palpitazzjonijiet, tbenġil.

Mhux komuni (li jsejnhu f'aktar minn persuna 1 minn kull 1000 u f'inqas minn persuna 1 minn kull 100)

Nefha fl-istonku jew fl-imsaren, uġiġ fis-sider, kollass tal-qalb, attakk tal-qalb, puplesija, puplesija hafifa (attakk iskemiku temporanju), ritmu tal-qalb anormali (fibrillazzjoni atrijali), infezzjoni fil-parti respiratorja ta' fuq, livelli għoljin ta' potassju f'demmek, tibdil fit-testijiet tad-demem u ta' l-awrina relatat mal-kliwi tiegħek, tibdil fil-mod kif jahdmu l-imsaren inkluż stitikezza, halq xott, ulċeri tal-halq, tibdil fit-togħma, gastroenterite, gastrite, ulċera fl-istonku, thossok ma tiflahx (rimettar), is-sindrome ta' l-imsaren irritabbli, infjammazzjoni ta' l-esofagu, viżta mċajpra, irritazzjoni u hmura ta' l-għajnejn, fsada fl-immieher, ċempil fil-widnejn, vertiġini, żieda jew tnaqqis fl-aptit, żieda fil-piż, bughawwiġ/spažmi fil-muskoli, uġiġ/ebusija fil-muskoli, inabilità biex torqod, hedla, tirżih jew tagħrix, ansjetà, dipressjoni, tnaqqis fil-prontezza mentali, nuqqas ta' nifs, sogħla, nefha tal-wiċċ, hmura fil-wiċċ, raxx tal-ġilda jew haqq fil-ġilda, infezzjoni fil-passaġġ urinarju.

Komuni (li jsejnhu f'aktar minn persuna 1 minn kull 10,000 u f'inqas minn persuna 1 minn kull 1000)

Livelli baxxi fid-demem ta' sodju.

Rari Hafna (li jsejnhu f'inqas minn persuna 1 minn kull 10,000)

Reazzjonijiet allergiċi (li jistgħu jkunu serji biżżejjed biex ikunu jehtieġu attenzjoni medika immedjata) inkluż horriqija, nefha tal-wiċċ, xofftejn, ilsien u/jew gerżuma li jistgħu jikkawżaw diffikultà fit-tehid tan-nifs jew biex wiehed jibla', bronkospažmi (tharhir jew qtugħ ta' nifs), reazzjonijiet severi tal-ġilda, infjammazzjoni ta' l-inforra ta' l-istonku jew ulċeri fl-istonku li jistgħu jsiru serji u jistgħu jwasslu għal fsada, problemi fil-fwied, problemi serji fil-kliwi, żieda severa fil-pessjoni tad-demem, konfużjoni, tara, thoss u tisma' affarijiet li mhumiehem hemm (allucinazzjonijiet).

Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li mhumiehem imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

5. KIF TAĦŻEN <ARCOXIA>

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

Tużax <ARCOXIA> wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-pakkett. Id-data ta' skadenza tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.

Fliexken: Żomm ir-reċipjent magħluq sewwa sabiex tiproteġi mill-umdità.

Folji: Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

Il-mediċini m'għandhomx jintremew ma' l-ilma tad-dranaġġ jew ma' l-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għandekx bżonn. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni ta' l-ambjent.

6 GHAL AKTAR TAGHRIF

X'fih <ARCOXIA>

- Is-sustanza attiva hija etoricoxib. Kull pillola miksija b'rita fiha 30, 60, 90 jew 120 mg ta' etoricoxib.
- Is-sustanzi l-oħrajn huma:
Qalba: calcium hydrogen phosphate (anhydrous), croscarmellose sodium, magnesium stearate, microcrystalline cellulose.
Il-kisja tal-pillola: carnauba wax, lactose monohydrate, hypromellose, titanium dioxide (E171), triacetin. Il-pilloli ta' 30-, 60- u 120- mg fihom ukoll ferric oxide isfar (E172, kolorant) u carmine lake indigo (E132, kolorant).

Id-dehra ta' <ARCOXIA> u l-kontenut tal-pakkett

Il-Pilloli ta' <ARCOXIA> jigu f'erba' qawwiet:

30 mg pilolli miksijin b'rita, ġejjin għat-tond miż-żewġ naħat, f'għamla ta' tuffieha, blu-hodor immarkati 'ACX 30' fuq naħa u b' '101' fuq in-naħa l-oħra.

60 mg pilolli miksijin b'rita ġejjin għat-tond miż-żewġ naħat, f'għamla ta' tuffieha, blu-hodor immarkati 'ARCOXIA 60' fuq naħa u b' '200' fuq in-naħa l-oħra.

90 mg pilolli miksijin b'rita, ġejjin għat-tond miż-żewġ naħat, f'għamla ta' tuffieha, blu-hodor immarkati 'ARCOXIA 90' fuq naħa u b' '202' fuq in-naħa l-oħra.

120 mg pilolli miksijin b'rita ġejjin għat-tond miż-żewġ naħat, f'għamla ta' tuffieha, blu-hodor immarkati 'ARCOXIA 120' fuq naħa u b' '204' fuq in-naħa l-oħra.

Daqsijiet tal-pakkett:

30 mg:

Daqsijiet tal-pakkett ta' 7 u 28 pillola f'folji.

60, 90 u 120 mg

Daqsijiet tal-pakketti ta' 2, 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 98 jew 100 pillola f'folji; jew 30 u 90 pillola fi fliexken.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha huma għal skop kummerċjali.

Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u Manifattur

[Ara l-Anness I-Li għandha timtela fuq livell nazzjonali]

{Isem u indirizz}

{tel}

{fax}

{e-mail}

Dan il-prodott mediċinali huwa awtorizzat fl-Istati Membri taż-ŻEE bl-ismijiet li ġejjin:

L-Awstrija	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg-Filmdabletten Auxib 30 mg, 60 mg, 90, 120 mg-Filmdabletten
Il-Belġju	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg, comprimés pelliculés Ranacox 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg, comprimés pelliculés
Il-Bulgarija	ARCOXIA
Ir-Rep. ĊEKA	ARCOXIA 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg
Ċipru	Arcoxia 30, 60, 90, 120 mg
Id-Danimarka	Arcoxia
L-Estonja	Arcoxia
Il-Finlandja	Arcoxia 30, 60, 90 ja 120 mg tabletti, kalvopäällysteinen Turox 30, 60, 90 ja 120 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Franza	Arcoxia 30 mg, comprimé pelliculé
Il-Ġermanja	ARCOXIA 30/60/90/120 mg Filmdabletten;
Il-Greċja	ARCOXIA 30mg, 60mg, 90mg, 120mg film-coated tablets
L-Ungerija	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg filmdabletta
L-Iżlanda	Arcoxia
L-Irlanda	Arcoxia 30, 60, 90 or 120 mg film-coated tablets
L-Italja	Arcoxia 30, 60, 90, 120 mg compresse rivestite con film
Il-Latvja	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg un 120 mg apvalkotās tableti
Il-Litwanja	Arcoxia 30, 60, 90, 120 mg plėvele dengtos tabletės
Il-Lussemburgu	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg, comprimés pelliculés
Malta	ARCOXIA 30, 60, 90 or 120 mg film-coated tablets
L-Olanda	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg
In-Norveġja	Arcoxia
Il-Polonja	ARCOXIA 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg tabletki powlekane
Il-Portugall	ARCOXIA 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg comprimidos revestidos por película
Ir-Rumanija	ARCOXIA 60 mg, 90 mg, 120 mg, comprimate filmate
Is-Slovakja	ARCOXIA 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg
Is-Slovenja	Arcoxia 30/60/90/120 mg filmsko obložene tablete
Spanja	Arcoxia 30, 60, 90 y 120 mg comprimidos recubiertos con película
L-Iżvezja	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg och 120 mg filmdragerade tabletter
Ir-Renju Unit	ARCOXIA 30, 60, 90 or 120 mg film-coated tablets

Dan il-fuljett kien approvat l-aħħar f'(XX/SSSS).

ANNESS IV

KUNDIZZJONIJIET TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

KUNDIZZJONJIET TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Awtoritajiet kompetenti nazzjonali (NCA) sejin jassiguraw li l-kundizzjonijiet li ġejjin huma ssodisfati mid-detenturi ta' l-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq:

- Komunikazzjoni diretta mal-professjonisti tal-kura tas-saħħa (DHPC) jehtieg li tintbagħat lill-professjonisti tal-kura tas-saħħa kollha li jagħtu etoricoxib fuq ricetta skond il-prattika nazzjonali. Dan it-tagħrif għandu jinforma lill-professjonisti tal-kura tas-saħħa dwar ir-riskji kardjorenali b'Arcoxia u għandu jkun konformi mad-DHPC approvata mis-CHMP.