

DODATEK I

**SEZNAM IMEN, FARMACEVTSKIH OBLIK, JAKOSTI ZDRAVILA, POTI UPORABE
ZDRAVILA, PREDLAGATELJEV / IMETNIKOV DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM V DRŽAVAH ČLANICAH**

Država članica	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Izmišljeno ime	Jakost	Farmacevtska oblika	Pot uporabe zdravila
Avstrija	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau - City - Straße 6 A-1220 Wien Austria	Arcoxia	90 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Belgija	Merck Sharp and Dohme Chasussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Belgium	Arcoxia	90 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Češka	Merck Sharp & Dohme B.V. Waanderweg 39 NL-2031 BN Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Ciper	Merck Sharp & Dohme BV. Waarderweg 39 NL-2031 BN Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Danska	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 Postbox 581 NL 2031 BN Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Estonija	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Estonia	Arcoxia	90 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Finska	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, P.O Box 581 NL-2031 BN Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Francija	Merck Sharp Dohme Chibret 3 avenue Hoche 75114 Paris Cedex 8 France	Arcoxia	90 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba

Država članica	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Izmišljeno ime	Jakost	Farmacevtska oblika	Pot uporabe zdravila
Nemčija	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Germany	Arcoxia	90 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Grčija	VIANEX S.A. Tatoiou Street Nea Erythrea 14671 Greece	Arcoxia	90 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Madžarska	Merck Sharp & Dohme Magyarország Kft. Alkotás utca 50 1123 Budapest Hungary	Arcoxia	90 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Islandija	Merck Sharp & Dohme - Regulatory Affairs Iceland Smedeland 8 DK-2600 Glostrup Danmark	Arcoxia	90 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Irska	Merck Sharp and Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9B4 England	Arcoxia	90 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Italija	Merck Sharp & Dohme S.p.A. Via G. Fabbri, 6 00191 Roma Italy	Arcoxia	90 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Latvija	SIA Merck Sharp & Dohme Latvija Skanstes 13 Riga, LV-1013 Latvia	Arcoxia	90 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Litva	UAB „Merck Sharp & Dohme“ Lenktoji str. 27/ Kestucio str. 59 LT-08124 Vilnius Lithuania	Arcoxia	90 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba

Država članica	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Izmišljeno ime	Jakost	Farmacevtska oblika	Pot uporabe zdravila
Luksemburg	Merck Sharp & Dohme Chaussee de Waterloo 1135 B – 1180 Bruxelles Belgium	Arcoxia	90 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Malta	Merck, Sharp & Dohme Ltd. Hertfordshire Road Hoddesdon Hertsfordshire EN11 9BU United Kindgdom	Arcoxia	90 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Nizozemska	Merck Sharp & Dohme B.V. Waanderweg 39 NL-2031 BN Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Norveška	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 NL-2031 BN Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Poljska	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Chłodna 51 00-867 Warsaw Poland	Arcoxia	90 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Portugalska	Merck Sharp & Dohme, Lda. PRT Quinta da Fonte – Edifício Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo Paço d' Arcos Portugal	Arcoxia	90 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Slovaška	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O. Box 581 NL-2031 BN Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba

Država članica	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Izmišljeno ime	Jakost	Farmacevtska oblika	Pot uporabe zdravila
Slovenija	Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o. Šmartinska 140 1000 Ljubljana Slovenia	Arcoxia	90 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Španija	Merck Sharp & Dohme de España, S.A. Josefa Valcárcel, 38 28027 Madrid Spain	Arcoxia	90 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Švedska	Merck Sharp & Dohme BV PO Box 581 NL-2003 PC Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Velika Britanija	Merck Sharpe & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU United Kingdom	Arcoxia	90 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba

DODATEK II

**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA DOPOLNILO POVZETKA GLAVNIH
ZNAČILNOSTI ZDRAVILA IN NAVODILA ZA UPORABO, KI JIH JE PREDSTAVILA
EVROPSKA AGENCIJA ZA ZDRAVILA**

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI

Uvod

Etorikoksib je selektivni zaviralec COX-2 (ciklooksigenaze-2) za simptomatsko lajšanje osteoartritisa (30–60 mg enkrat dnevno), revmatoidnega artritisa (90 mg enkrat dnevno) ter bolečin in vnetij, povezanih z akutnim protinskim artritismom (120 mg enkrat dnevno).

Etorikoksib je bil vključen v predhodna napotitvena postopka Odbora za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) o varnosti selektivnih zaviralcev COX-2, ki sta bila zaključena leta 2004 oziroma 2005. Oba napotitvena postopka sta se nanašala na varnost zdravil z zaviralci COX-2, vključno z etorikoksibom, s posebnim poudarkom na gastrointestinalni in kardiovaskularni varnosti. To je pripeljalo do posodobitve informacij o zdravilu, ki so sedaj vsebovale skupinska opozorila o tveganju za trombotične reakcije srca in ožilja ter hude reakcije prebavil in kože zaradi selektivnih zaviralcev COX-2. Poleg skupinskih opozoril in kontraindikacij, uvedenih za vse selektivne zaviralce COX-2, se je pri bolnikih s povečanim krvnim tlakom, ki ni ustrezno nadzorovan, za etorikoksib zaradi dokazov o višjih stopnjah kardioresenarnih dogodkov v primerjavi z drugimi zdravili s selektivnimi zaviralci COX-2 dodala posebna kontraindikacija.

Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom Arcoxia (etorikoksib) so marca 2006 predložili vlogo za razširitev odobrene indikacije, da bi se vključilo zdravljenje ankilozirajočega spondilitisa s priporočenim dnevnim 90-miligramskim odmerkom. Med postopkom vrednotenja so se pojavila vprašanja v zvezi z varnostjo dolgotrajne uporabe etorikoksiba 90 mg pri bolnikih z ankilozirajočim spondilitisom. Zaradi možnosti povečanega tveganja za srce in ožilje z uporabo 90-miligramskega odmerka etorikoksiba je Francija ocenila, da je potrebna ponovna presoja varnostnega profila razmerja med koristmi in tveganjem pri uporabi zdravila Arcoxia. Zato je Francija poslala uradno obvestilo, ki ga je Evropska agencija za zdravila prejela 19. septembra 2007, napotitveni postopek v skladu s členom 6(12) Uredbe Komisije (ES) št. 1084/2003 pa se je začel 20. septembra 2007.

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) je preučil podatke, ki so jih predložili imetniki dovoljenj za promet z zdravilom o kliničnih preskusih, študijah uporabe zdravila in spontanih poročilih o neželenih učinkih zdravila. Odbor CHMP je ocenil predložene podatke o učinkovitosti pri zdravljenju ankilozirajočega spondilitisa ter podatke o varnosti v zvezi z ankilozirajočim spondilitisom in pri populaciji z revmatoidnim artritismom, pri kateri je za zdravljenje določen enak odmerek.

CHMP je dne 26. junija 2008 zaključil, da podatki potrjujejo znan, sorazmerno škodljiv renovaskularni varnostni profil etorikoksiba (povišan krvni tlak, edemi in kongestivna odpoved srca) ter podobno kardiovaskularno trombotično ogroženost kot pri uporabi učinkovine diklofenak in nekoliko večjo zgornjo varnost glede ogroženosti zgornjih prebavil v primerjavi z učinkovinama naproksen in diklofenak (vendar nobene manjše ogroženosti za spodnja prebavila). Obstaja zelo malo neposrednih primerjalnih podatkov o varnosti posameznih nesteroidnih protivnetnih zdravil, razen za diklofenak in naproksen, zato je težko določiti tveganja v zvezi z etorikoksibom v primerjavi z ibuprofenom, ketoprofenom ali drugimi, manj uporabljenimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili. Podatki o uporabi zdravila so pokazali, da so nekatere bolnike s povišanim krvnim tlakom začeli zdraviti z etorikoksibom. CHMP zato priporoča okrepitev kontraindikacije pri bolnikih s povišanim krvnim tlakom in zdravstvene delavce, ki zdravilo predpisujejo, opozarja, da je treba krvni tlak nadzorovati, zlasti v obdobju dveh tednov po uvedbi zdravljenja. Zdravstveni delavci bodo o teh ukrepih opozorjeni s posebnim dopisom „*Spoštovani zdravstveni delavec*“ (DHCP).

Podatki iz kliničnih študij so kazali klinično pomembne učinke zdravljenja z 90-miligramskim odmerkom etorikoksiba enkrat dnevno pri indikacijah ankilozirajočega spondilitisa, na voljo pa so tudi podatki, ki kažejo, da so lahko tudi manjši odmerki učinkoviti. Zato CHMP priporoča, da se posebej preučijo študije o odmerjanju za ugotovitev, ali bi zdravljenje z odmerkom 60 mg enkrat dnevno zadostovalo za določene bolnike.

Na podlagi pregleda dostopnih podatkov je CHMP menil, da so koristi etorikoksiba pri zdravljenju ankilozirajočega spondilitisa večje od z njim povezanih tveganj.

PODLAGA ZA DOPOLNILO POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA IN NAVODILA ZA UPORABO

- Odbor je preučil napotitev v skladu s členom 6(12) Uredbe Komisije (ES) št. 1084/2003 za zdravilo Arcoxia in z njim povezana imena.

Ob upoštevanju naslednjega:

- Glede na razpoložljive podatke je Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini menil, da je razmerje med koristmi in tveganjem za zdravilo Arcoxia (etorikoksib) 90 mg pri zdravljenju ankilozirajočega spondilitisa pozitivno; kljub temu pa so bile v povzetku glavnih značilnosti zdravila in navodilu za uporabo dodane revizije poglavja o kontraindikacijah in opozorilih v zvezi z varnostjo srca in ledvic;

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) priporoča odobritev spremembe dovoljenj za promet z zdravilom, katerega povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo so navedeni v Dodatku III, in po pogojih, določenih v Dodatku IV.

DODATEK III

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

<ARCOXIA (glejte Dodatek I)> 30 mg filmsko obložene tablete
<ARCOXIA (glejte Dodatek I)> 60 mg filmsko obložene tablete
<ARCOXIA (glejte Dodatek I)> 90 mg filmsko obložene tablete
<ARCOXIA (glejte Dodatek I)> 120 mg filmsko obložene tablete
[Glejte Dodatek I – Izpolni država članica]

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 30, 60, 90 ali 120 mg etorikoksiba.

Pomožna snov:

30 mg: 1,4 mg laktoze

60 mg: 2,8 mg laktoze

90 mg: 4,2 mg laktoze

120 mg: 5,6 mg laktoze

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta (tableta).

30 mg tablete: modro-zelene, bikonveksne tablete v obliki jabolka, <z oznako "101" na eni ter "ACX 30" na drugi strani>.

60 mg tablete: temno zelene, bikonveksne tablete v obliki jabolka, <z oznako "200" na eni ter "ARCOXIA 60" na drugi strani>.

90 mg tablete: bele, bikonveksne tablete v obliki jabolka, <z oznako "202" na eni ter "ARCOXIA 90" na drugi strani>.

120 mg tablete: svetlo zelene, bikonveksne tablete v obliki jabolka, <z oznako "204" na eni ter "ARCOXIA 120" na drugi strani>.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Simptomatsko lajšanje bolečine pri zdravljenju osteoartroze (OA), revmatoidnega artritisa (RA), ankilozirajočega spondilitisa ter bolečine in znakov vnetja, povezanih z akutnim uričnim artritisom.

Odločitev, da se predpiše selektivni zaviralec COX-2, mora temeljiti na oceni vseh tveganj za vsakega posameznega bolnika (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo <ARCOXIA> je za peroralno uporabo in se lahko jemlje s hrano ali brez nje. Učinek lahko nastopi hitreje, če bolnik zdravilo <ARCOXIA> vzame brez hrane. To moramo upoštevati, kadar je potrebno hitro lajšanje simptomov.

Ker se tveganje za srčno-žilna obolenja pri večjih odmerkih etorikoksiba in daljši izpostavljenosti zdravlilu lahko poveča, mora zdravljenje trajati čim krajši čas, bolnik pa mora jemati najmanjši še učinkoviti dnevni odmerek. Občasno je treba ponovno oceniti potrebo bolnika po lajšanju simptomov in njegov odziv na zdravljenje, kar še posebej velja za bolnike z osteoartritoz (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.8 in 5.1).

Osteoartritoza

Priporočeni odmerek je 30 mg enkrat na dan. Pri nekaterih bolnikih, pri katerih ta odmerek simptomov ne ublaži dovolj, lahko zvišani odmerek 60 mg enkrat na dan poveča učinkovitost zdravlila. Če se učinkovitost tako ne poveča, je treba razmisliti o drugih možnostih zdravljenja.

Revmatoidni artritis

Priporočeni odmerek je 90 mg enkrat na dan.

Akutni urični artritis

Priporočeni odmerek je 120 mg enkrat na dan. Etorikoksib v odmerku 120 mg se sme uporabljati samo v obdobju akutnih simptomov. V kliničnih študijah akutnega uričnega artritisa so bolniki etorikoksib jemali 8 dni.

Ankilozirajoči spondilitis

Priporočeni odmerek je 90 mg enkrat na dan.

Odmerki, večji od priporočenih za posamezno indikacijo, niso pokazali dodatne učinkovitosti ali pa njihove uporabe niso raziskali. Zato:

Odmerek za osteoartritozo ne sme preseči 60 mg na dan.

Odmerek za revmatoidni artritis in ankilozirajoči spondilitis ne sme preseči 90 mg na dan.

Odmerek za akutni urični artritis ne sme preseči 120 mg na dan, zdravljenje pa ne sme trajati več kot 8 dni.

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih odmerkov ni treba prilagajati. Kot druga zdravila je tudi zdravilo <ARCOXIA> pri starejših bolnikih treba previdno uporabljati (glejte poglavje 4.4).

Jetrna insuficienca

Ne glede na indikacijo, pri bolnikih z blago motnjo delovanja jeter (ocena po Child-Pugh 5–6) ne smemo prekoračiti odmerka 60 mg enkrat na dan. Pri bolnikih z zmerno motnjo delovanja jeter (ocena po Child-Pugh 7–9), ne glede na indikacijo, ne smemo prekoračiti odmerka 60 mg **vsak drugi dan**; razmislimo pa lahko tudi o uporabi 30 mg odmerka enkrat na dan.

Klinične izkušnje so še posebej omejene pri bolnikih z zmerno motnjo delovanja jeter, zato svetujemo previdnost. Pri bolnikih s hudo motnjo delovanja jeter (lestvica po Child-Pugh ≥ 10) kliničnih izkušenj ni, zato je pri teh bolnikih uporaba kontraindicirana (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Ledvična insuficienca

Pri bolnikih s kreatininskim očistkom ≥ 30 ml/min odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih s kreatininskim očistkom < 30 ml/min je uporaba etorikoksiba kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Otroci

Pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 16 let, je uporaba etorikoksiba kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov (glejte poglavje 6.1).

Aktivna želodčna razjeda ali aktivna krvavitev v prebavilih.

Bolniki, pri katerih so se po jemanju acetilsalicilne kisline ali nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAR-ov), vključno z zaviralci COX-2 (ciklooksigenaze-2), pojavili bronhospazem, akutni rinitis, nosni polipi, angionevrotični edem, urtikarija ali alergijske reakcije.

Nosečnost in dojenje (glejte poglavji 4.6 in 5.3).

Huda motnja delovanja jeter (serumski albumin < 25 g/l ali ocena po Child-Pugh $\geq$ 10).

Kreatininski očistek, ocenjen < 30 ml/min.

Otroci in mladostniki, mlajši od 16 let.

Vnetna bolezen črevesa.

Kongestivno srčno popuščanje (NYHA II-IV).

Bolniki z visokim krvnim tlakom, ki je daljše obdobje povišan nad 140/90mmHg in ni zadostno nadzorovan.

Potrjena ishemična bolezen srca, bolezen perifernih arterij in/ali cerebrovaskularna bolezen.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Učinki na prebavila

Pri bolnikih, ki so jemali etorikoksib, so se pojavili zapleti v zgornjih prebavilih [perforacije, ulkusi ali krvavitve (PUK)], ki so se pri nekaterih bolnikih končali s smrtjo.

Previdnost priporočamo pri zdravljenju bolnikov, pri katerih je tveganje za pojav zapletov v prebavilih pri uporabi NSAR-ov največje: starejših bolnikov, bolnikov, ki sočasno jemljejo katerikoli drug NSAR ali acetilsalicilno kislino, in bolnikov, ki so kdaj imeli bolezen prebavil, kot sta razjeda ali krvavitev v prebavilih.

Tveganje za pojav neželenih učinkov v prebavilih (razjede ali drugi zapleti v prebavilih) se pri jemanju etorikoksiba sočasno z acetilsalicilno kislino (celo v majhnih odmerkih) še dodatno poveča. Pomembne razlike v varnosti za prebavila med zdravljenjem s selektivnimi zaviralci COX-2 v kombinaciji z acetilsalicilno kislino in zdravljenjem z NSAR-i v kombinaciji z acetilsalicilno kislino v dolgoročnih kliničnih študijah niso dokazali (glejte poglavje 5.1).

Srčno-žilni učinki

Klinične študije kažejo, da je razred zdravil selektivnih zaviralcev COX-2 lahko povezan s tveganjem za trombotične dogodke (posebno za miokardni infarkt (MI) in možgansko kap) glede na placebo in nekatere NSAR-e. Ker se tveganje za srčno-žilna obolenja pri večjih odmerkih etorikoksiba in daljši izpostavljenosti zdravilu lahko poveča, mora biti zdravljenje čim krajše, dnevni odmerek pa najmanjši, ki je še učinkovit. Občasno je treba ponovno oceniti potrebo bolnika po lajšanju simptomov in njegov odziv na zdravljenje, kar še posebej velja za bolnike z osteoartrozo (glejte poglavja 4.2, 4.3, 4.8 in 5.1).

Bolnike s pomembnimi dejavniki tveganja za srčno-žilne dogodke (npr. visok krvni tlak, hiperlipidemija, sladkorna bolezen, kajenje) lahko z etorikoksibom zdravimo le po skrbnem premisleku (glejte poglavje 5.1).

Selektivni zaviralci COX-2 pri preprečevanju srčno-žilnih tromboemboličnih bolezni ne morejo nadomestiti acetilsalicilne kisline, ker nimajo antiagregacijskega učinka. Zato se antiagregacijskega zdravljenja ne sme ukiniti (glejte zgoraj in poglavji 4.5 in 5.1).

Učinki na ledvice

Ledvični prostaglandini imajo lahko kompenzatorno vlogo pri vzdrževanju prekrvavitve ledvic. Zato se lahko pri stanjih z zmanjšano prekrvavitvijo ledvic pri uporabi etorikoksiba zmanjša tvorba prostaglandinov ter posledično zmanjša pretok krvi skozi ledvice in tako okvari ledvična funkcija. Največje tveganje za tak odziv obstaja pri bolnikih z že obstoječo pomembno okvaro ledvične funkcije, dekompenziranim srčnim popuščanjem ali cirozo. Pri teh bolnikih je treba razmisliti o spremljanju ledvične funkcije.

Zadrževanje tekočine, edemi in hipertenzija

Tako kot pri drugih zdravilih, ki zavirajo tvorbo prostaglandinov, so tudi pri bolnikih, ki so se zdravili z etorikoksibom, opazili zadrževanje tekočine, edeme in hipertenzijo. Vsa nesteroidna protivnetna zdravila (NSAR-i), vključno z etorikoksibom, so lahko povezana s pojavom kongestivnega srčnega popuščanja (na novo ali ponovno). Za informacije o odzivu glede na odmerek etorikoksiba glejte poglavje 5.1. Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki so kdaj imeli srčno popuščanje, disfunkcijo levega prekata ali visok krvni tlak, ter pri bolnikih z obstoječimi edemi zaradi kateregakoli vzroka. Če se pri teh bolnikih pojavijo klinični znaki poslabšanja, je treba ustrezno ukrepati, vključno z ukinitvijo zdravljenja z etorikoksibom.

Etorikoksib je lahko povezan s pogostejšo in hujšo hipertenzijo kot nekateri drugi NSAR-i in selektivni zaviralci COX-2, še posebej pri uporabi velikih odmerkov. Zato mora biti visok krvni tlak kontroliran že pred zdravljenjem z etorikoksibom (glejte poglavje 4.3) in med zdravljenjem z etorikoksibom je treba posebno pozornost nameniti kontroli krvnega tlaka. Krvni tlak je treba kontrolirati prva dva tedna po začetku zdravljenja in občasno še po tem. Če se krvni tlak pomembno zviša, je treba razmisliti o nadomestnem zdravljenju.

Učinki na jetra

V kliničnih študijah so pri približno 1 % bolnikov, ki so se do enega leta zdravili s 30, 60 in 90 mg etorikoksiba dnevno, poročali o dvigu alanin aminotransferaze (ALT) in/ali aspartat aminotransferaze (AST) (približno tri- ali več-kratna zgornja meja normalne vrednosti).

Spremljati je treba vsakega bolnika, ki ima simptome in/ali znake, ki kažejo na moteno delovanje jeter, ali nenormalne teste jetrne funkcije. Če se pojavijo znaki jetrne insuficiencie ali če trajno merimo nenormalne vrednosti jetrnih testov (trikratna zgornja meja normalne vrednosti), je treba zdravljenje z etorikoksibom ukiniti.

Splošno

Če se med zdravljenjem poslabša delovanje kateregakoli organskega sistema opisanega zgoraj, je treba uvesti ustrezne ukrepe in razmisliti o ukinitvi zdravljenja z etorikoksibom. Pri uporabi etorikoksiba pri starejših bolnikih in pri bolnikih z okvaro funkcije ledvic, jeter ali srca je treba te bolnike ustrezno nadzorovati.

Pri bolnikih z dehidracijo je treba zdravljenje z etorikoksibom uvesti previdno. Pred začetkom zdravljenja z etorikoksibom je bolnike priporočljivo rehidrirati.

Med spremljanjem zdravil po pridobitvi dovoljenja za promet so v povezavi z uporabo NSAR-ov in nekaterih selektivnih zaviralcev COX-2 zelo redko poročali o hudih kožnih reakcijah, tudi s smrtnim izidom, vključno z eksfoliativnim dermatitisom, Stevens-Johnson-ovim sindromom in toksično epidermalno nekrolizo (glejte poglavje 4.8). Kaže, da je tveganje za pojav teh reakcij največje kmalu po začetku zdravljenja. V večini primerov so se pojavile v prvem mesecu zdravljenja. Pri bolnikih, ki so prejeli etorikoksib, so poročali o hudih preobčutljivostnih reakcijah (kot sta anafilaksija in angioedem) (glejte poglavje 4.8). Nekateri selektivni zaviralci COX-2 so bili povezani s povečanim tveganjem za neželene učinke na koži pri bolnikih, ki so v preteklosti imeli alergijo na katerokoli zdravilo. Etorikoksib moramo ukiniti ob prvem pojavu kožnega izpuščaja, sprememb na sluznicah ali kakršnegakoli drugega znaka preobčutljivosti.

Etorikoksib lahko prikrije zvišano telesno temperaturo in druge znake vnetja.

Pri sočasni uporabi etorikoksiba z varfarinom ali drugimi peroralnimi antikoagulanti je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

Pri ženskah, ki nameravajo zanositi, uporabe etorikoksiba kot tudi drugih učinkovin, ki zavirajo ciklooksigenazo / sintezo prostaglandinov, ne priporočamo (glejte poglavja 4.6, 5.1 in 5.3).

Tablete zdravila <ARCOXIA> vsebujejo laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze zdravila ne smejo jemati.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakodinamične interakcije

Peroralni antikoagulanti: Pri bolnikih, stabiliziranih na kronični terapiji z varfarinom, je bila uporaba etorikoksiba v odmerku 120 mg na dan povezana s približno 13 % povišanjem protrombinskega časa, izraženega z internacionalnim normaliziranim razmerjem (INR). Zato je treba pri bolnikih, ki prejemajo peroralne antikoagulate, skrbno spremljati protrombinski čas, izražen z INR, še posebej prvih nekaj dni po začetku zdravljenja ali po spremembi odmerka etorikoksiba (glejte poglavje 4.4).

Diuretiki, zaviralci ACE in antagonisti angiotenzina II: NSAR-i lahko zmanjšajo učinek diuretikov in drugih antihipertenzivnih zdravil. Pri nekaterih bolnikih z zmanjšano ledvično funkcijo (npr. dehidriranih bolnikih ali starejših bolnikih z zmanjšano ledvično funkcijo) se lahko pri sočasni uporabi zaviralca ACE ali antagonista angiotenzina II in učinkovin, ki zavirajo ciklooksigenazo, ledvična funkcija dodatno poslabša, vključno z možno akutno odpovedjo ledvic, ki pa je običajno reverzibilna. Te interakcije je treba upoštevati pri bolnikih, ki jemljejo etorikoksib sočasno z zaviralci ACE ali antagonisti angiotenzina II. Zato je treba kombinacijo uporabljati previdno, še posebej pri starejših bolnikih. Bolniki morajo biti ustrezno hidrirani. Razmisliti je treba o spremljanju ledvične funkcije po začetku kombiniranega zdravljenja in periodično potem.

Acetilsalicilna kislina: V študiji pri zdravih preiskovancih etorikoksib v odmerku 120 mg enkrat na dan v stanju dinamičnega ravnovesja ni vplival na antiagregacijski učinek acetilsalicilne kisline (81 mg enkrat na dan). Etorikoksib se sme jemati sočasno z acetilsalicilno kislino v odmerkih, ki se uporabljajo za preprečevanje srčno-žilnih bolezni (majhni odmerki acetilsalicilne kisline), vendar pa se pri sočasni uporabi majhnih odmerkov acetilsalicilne kisline in etorikoksiba lahko pojavi večje število ulceracij v prebavilih in drugih zapletov kot pri zdravljenju z etorikoksibom samim. Sočasnega zdravljenja z etorikoksibom in acetilsalicilno kislino v odmerkih, večjih od odmerkov za preprečevanje srčno-žilnih bolezni, ali z drugimi NSAR-i ne priporočamo (glejte poglavji 5.1 in 4.4.).

Ciklosporin in takrolimus: Te interakcije z etorikoksibom niso preučevali, vendar pa se pri sočasni uporabi ciklosporina ali takrolimusa in kateregakoli NSAR-a lahko poveča nefrotoksični učinek ciklosporina ali takrolimusa. Pri sočasnem zdravljenju z etorikoksibom in katero od teh dveh učinkovin je treba spremljati ledvično funkcijo.

Farmakokinetične interakcije

Vpliv etorikoksiba na farmakokinetiko drugih učinkovin

Litij: NSAR-i zmanjšajo izločanje litija preko ledvic in tako povečajo plazemske koncentracije litija. Pri uporabi kombinacije in pri ukinitvi NSAR-a je treba skrbno spremljati koncentracije litija v krvi in po potrebi prilagoditi odmere litija.

Metotreksat: V dveh študijah so preučevali učinke etorikoksiba v odmerkih 60, 90 ali 120 mg, ki so jih enkrat na dan sedem dni jemali bolniki, ki so za zdravljenje revmatoidnega artritisu enkrat tedensko prejemali metotreksat v odmerkih 7,5 do 20 mg. Etorikoksib v odmerkih 60 in 90 mg ni vplival na plazemske koncentracije ali ledvični očistek metotreksata. V eni od študij etorikoksib v odmerku 120 mg ni vplival na plazemske koncentracije ali ledvični očistek metotreksata, v drugi študiji pa je

plazemske koncentracije metotreksata povečal za 28 %, ledvični očistek metotreksata pa zmanjšal za 13 %. Pri sočasni uporabi etorikoksiba in metotreksata je priporočljivo ustrezno spremljati toksičnost metotreksata.

Peroralni kontraceptivi: Pri 21-dnevni uporabi etorikoksiba v odmerku 60 mg skupaj s peroralnim kontraceptivom, s 35 mikrogramov etinilestradiola (EE) in 0,5 do 1 mg noretindrona, se je $AUC_{0-24 \text{ ur}}$ EE v stanju dinamičnega ravnovesja povečala za 37 %. Pri uporabi etorikoksiba v odmerku 120 mg in istega peroralnega kontraceptiva, sočasno ali z 12-urnim razmikom, se je $AUC_{0-24 \text{ ur}}$ EE v stanju dinamičnega ravnovesja povečala za 50 do 60 %. To povečanje koncentracije EE je treba upoštevati pri izboru primerne peroralnega kontraceptiva za uporabo skupaj z etorikoksibom. Zaradi povečane izpostavljenosti EE se lahko poveča pojavnost neželenih učinkov peroralnih kontraceptivov (npr. venske tromboembolije pri ženskah s tveganjem).

Hormonsko nadomestno zdravljenje (HNZ): Pri uporabi etorikoksiba v odmerku 120 mg skupaj z 28-dnevnim hormonskim nadomestnim zdravljenjem, ki je vsebovalo konjugirane estrogene (0,625 mg zdravila PREMARIN), se je povečala $AUC_{0-24 \text{ ur}}$ v stanju dinamičnega ravnovesja nekonjugiranega estrona (41 %), ekvilina (76 %) ter 17- β -estradiola (22 %). Učinka priporočenih odmerkov etorikoksiba za dolgotrajno zdravljenje (60 in 90 mg) niso preučevali. Učinki etorikoksiba v odmerku 120 mg na izpostavljenost ($AUC_{0-24 \text{ ur}}$) tem estrogenskim sestavinam zdravila PREMARIN so bili manj kot polovični v primerjavi z učinki pri jemanju samo zdravila PREMARIN, če so odmerki povečali z 0,625 mg na 1,25 mg. Klinični pomen teh povečanj ni znan. Večjih odmerkov zdravila PREMARIN v kombinaciji z etorikoksibom niso preučevali. Ta povečanja koncentracije estrogena je treba upoštevati pri izboru pomenopavzalnega hormonskega zdravljenja pri bolnicah, ki jemljejo etorikoksib, saj se pri večji izpostavljenosti estrogenu poveča tveganje za pojav neželenih učinkov, povezanih s hormonskim nadomestnim zdravljenjem.

Prednizon/prednizolon: V študijah interakcij med učinkovinami etorikoksib ni imel klinično pomembnih učinkov na farmakokinetiko prednizona/prednizolona.

Digoksin: Etorikoksib v odmerku 120 mg, ki so ga 10 dni enkrat na dan jemali zdravi prostovoljci, ni spremenil plazemske $AUC_{0-24 \text{ ur}}$ digoksina v stanju dinamičnega ravnovesja ali izločanja digoksina preko ledvic. Prišlo je do povečanja C_{max} digoksina (približno za 33 %). To povečanje pri večini bolnikov običajno ni pomembno, vendar pa je treba bolnike z večjim tveganjem za pojav toksičnih učinkov digoksina med sočasnim zdravljenjem z etorikoksibom in digoksinom skrbno nadzirati.

Vpliv etorikoksiba na zdravila, ki jih presnavljajo sulfotransferaze

Etorikoksib je zaviralec aktivnosti človeških sulfotransferaz, še posebej SULT1E1. Dokazano je, da poveča serumske koncentracije etinilestradiola. Ker je poznavanje učinkov različnih sulfotransferaz še omejeno in ker klinične posledice velikega števila zdravil še preučujejo, je umestna previdnost pri sočasni uporabi etorikoksiba in drugih zdravil, ki jih primarno presnavljajo človeške sulfotransferaze (npr. peroralni salbutamol in minoksidil).

Vpliv etorikoksiba na zdravila, ki jih presnavljajo izoencimi CYP

Na podlagi študij *in vitro* ne pričakujemo, da bi etorikoksib zaviral citokrome P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ali 3A4. V študiji pri zdravih preiskovancih, ki so dnevno prejeli 120 mg etorikoksiba, se aktivnost jetrnega CYP3A4, ocenjena z eritromicinskim dihalnim testom, ni spremenila.

Vpliv drugih učinkovin na farmakokinetiko etorikoksiba

Glavna pot presnove etorikoksiba je odvisna od encimov CYP. Kaže, da *in vivo* k presnovi etorikoksiba prispeva CYP3A4. Podatki, pridobljeni *in vitro* kažejo, da lahko glavno presnovno pot katalizirajo tudi CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 in CYP2C19, vendar pa njihove kvantitativne vloge *in vivo* niso preučili.

Ketokonazol: Ketokonazol, močan zaviralec CYP3A4, ki so ga v odmerku 400 mg enkrat na dan 11 dni jemali zdravi prostovoljci, ni imel nobenega klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko enkratnega 60 mg odmerka etorikoksiba (43 % povečanje AUC).

Rifampicin: Pri sočasnem jemanju etorikoksiba in rifampicina, močnega induktorja encimov CYP, se je plazemska koncentracija etorikoksiba zmanjšala za 65 %. Ta interakcija lahko povzroči ponovni pojav simptomov pri sočasni uporabi etorikoksiba in rifampicina. Čeprav ta podatek lahko kaže na potrebo po povečanju odmerka, odmerkov etorikoksiba, večjih od tistih, navedenih za posamezno indikacijo, v kombinaciji z rifampicinom niso preučevali in jih zato ne priporočamo (glejte poglavje 4.2).

Antacidi: Antacidi nimajo klinično pomembnih učinkov na farmakokinetiko etorikoksiba.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Uporabe etorikoksiba, tako kot uporabe drugih zdravil, ki zavirajo COX-2, pri ženskah, ki nameravajo zanositi, ne priporočamo.

Klinični podatki o izpostavljenosti etorikoksibu med nosečnostjo niso na voljo. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje pri nosečnicah ni znano. Etorikoksib lahko tako kot druga zdravila, ki zavirajo sintezo prostaglandinov, v primeru uporabe med zadnjim trimesečjem nosečnosti povzroči inercijo maternice in prezgodnje zaprtje arterioznega duktusa. Etorikoksib je kontraindiciran med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3). Če ženska med zdravljenjem zanosi, je treba etorikoksib ukiniti.

Dojenje

Ni znano, če se etorikoksib izloča v materino mleko. Etorikoksib se izloča v mleko doječih podgan. Ženske, ki jemljejo etorikoksib, ne smejo dojiti (glejte poglavji 4.3 in 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu etorikoksiba na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Bolniki, pri katerih se med jemanjem etorikoksiba pojavi omotica, vrtoglavica ali zaspanost, ne smejo voziti ali upravljati s stroji.

4.8 Neželeni učinki

V kliničnih preskušanjih so varnost etorikoksiba ovrednotili pri 7.152 posameznikih, vključno s 4.614 bolniki z OA, RA, kronično bolečino v križu ali ankilozirajočim spondilitisom (približno 600 bolnikov z OA ali RA se je zdravilo eno leto ali več).

V kliničnih študijah je bil profil neželenih učinkov podoben pri bolnikih z OA ali RA, ki so jih z etorikoksibom zdravili leto dni ali več.

V klinični študiji akutnega uričnega artritisa so bolnike 8 dni zdravili s 120 mg etorikoksiba enkrat na dan. Profil neželenih učinkov v tej študiji je bil na splošno podoben kot v kombinaciji študij OA, RA in kronične bolečine v križu.

Na voljo so tudi združeni podatki treh z učinkovino nadzorovanih preskušanj iz okvira programa spremljanja izidov kardiovaskularne varnosti. V ta preskušanja je bilo vključenih 17.412 bolnikov z OA ali RA, ki so se z etorikoksibom (v odmerku 60 mg ali 90 mg) zdravili v povprečju približno 18 mesecev. Podatki o varnosti in podrobnosti o tem programu so predstavljeni v poglavju 5.1.

V nadaljevanju so navedeni neželeni učinki, katerih pojavnost v kliničnih preskušanjih pri bolnikih z OA, RA, kronično bolečino v križu ali ankilozirajočim spondilitisom, ki so se z etorikoksibom v odmerkih 30 mg, 60 mg ali 90 mg zdravili do 12 tednov, študijah programa MEDAL ali med spremljanjem zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet je bila večja od pojavnosti pri placebo:

[Zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), pogostnost neznana (iz razpoložljivih podatkov je ni mogoče oceniti)]

Infekcijske in parazitske bolezni:

Občasne: gastroenteritis, okužba zgornjih dihal, okužba sečil

Bolezni imunskega sistema:

Zelo redke: preobčutljivostne reakcije, vključno z angioedemom, anafilaktičnimi/anafilaktoidnimi reakcijami, vključno s šokom.

Presnovne in prehranske motnje:

Pogoste: edemi/zadrževanje tekočine

Občasne: povečanje ali zmanjšanje apetita, povečanje telesne teže

Psihiatrične motnje:

Občasne: tesnoba, depresija, zmanjšana sposobnost jasnega mišljenja

Zelo redke: zmedenost, halucinacije

Bolezni živčevja:

Pogoste: omotica, glavobol

Občasne: motnje okušanja, nespečnost, parestezija/hipestezija, zaspanost

Očesne bolezni:

Občasne: zamegljen vid, konjunktivitis

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta:

Občasne: tinitus, vrtoglavica

Srčne bolezni:

Pogoste: palpitacije

Občasne: atrijska fibrilacija, kongestivno srčno popuščanje, nespecifične spremembe EKG, miokardni infarkt*

Žilne bolezni:

Pogoste: visok krvni tlak

Občasne: zardevanje, cerebrovaskularni dogodek*, tranzitorna ishemična ataka

Zelo redke: hipertenzivna kriza

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:

Občasne: kašelj, dispneja, epistaksa

Zelo redke: bronhospazem

Bolezni prebavil:

* Glede na rezultate dolgoročnih, s placebom in z drugim zdravilom nadzorovanih kliničnih preskušanj so bili nekateri selektivni zaviralci COX-2 povezani s povečanim tveganjem za pojav resnih arterijskih trombotičnih dogodkov, vključno z miokardnim infarktom in možgansko kapjo. Glede na obstoječe podatke je malo verjetno, da absolutno povečanje tveganja za te dogodke preseže 1 % na leto (občasni).

Pogoste: prebavne motnje (npr. bolečina v trebuhu, vetrovi, zgaga), diareja, dispepsija, neugodje v epigastriju, navzea

Občasne: napihnjen trebuh, refluks kisline, spremenjen vzorec iztrebljanja, zaprtje, suha usta, razjeda želodca in dvanajstnika, sindrom iritabilnega kolona, ezofagitis, razjeda v ustih, bruhanje, gastritis

Zelo redke: peptična razjeda, vključno s perforacijami in krvavitvami v prebavilih (večinoma pri starejših bolnikih)

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Zelo redke: hepatitis

Bolezni kože in podkožja:

Pogoste: ekhimoza

Občasne: edemi obraza, srbenje, izpuščaj

Zelo redke: urtikarija, Stevens-Johnson-ov sindrom, toksična epidermalna nekroliza

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:

Občasne: mišični krči/spazem, mišično-skeletna bolečina/okorelost

Bolezni sečil:

Občasne: proteinurija

Zelo redke: ledvična insuficienca, vključno z odpovedjo ledvic, ki je običajno reverzibilna po ukinitvi zdravljenja (glejte poglavje 4.4)

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:

Pogoste: astenija/utrujenost, gripi podobna bolezen

Občasne: bolečina v prsih

Preiskave:

Pogoste: zvišana ALT, zvišana AST

Občasne: povečana vrednost dušika sečnine v krvi, zvišana kreatinfosfokinaza, zmanjšan hematokrit, zmanjšan hemoglobin, hiperkaliemija, zmanjšano število levkocitov, zmanjšano število trombocitov, povečan serumski kreatinin, povečana sečna kislina

Redke: zmanjšana vrednost natrija v krvi

V povezavi z uporabo NSAR-ov so poročali o naslednjih resnih neželenih učinkih, ki jih pri etorikoksibu ne moremo izključiti: nefrotoksičnosti, vključno z intersticijskim nefritisom in nefrotskim sindromom, hepatotoksičnosti, vključno z odpovedjo jeter in zlatenico ter pankreatitisu.

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih študijah enkratni odmerki etorikoksiba do 500 mg in večkratni odmerki do 150 mg dnevno 21 dni niso imeli pomembnih toksičnih učinkov. Poročali so o primerih akutnega prevelikega odmerjanja etorikoksiba, vendar pa v večini primerov o neželenih učinkih niso poročali. Najpogostejši neželeni učinki so bili v skladu z varnostnim profilom etorikoksiba (npr. gastrointestinalni dogodki, kardiorenalni dogodki).

V primeru prevelikega odmerjanja so primerni običajni podporni ukrepi, npr. odstranitev neabsorbiranega zdravila iz prebavil ter uvedba kliničnega nadzora in podpornega zdravljenja, če je to potrebno.

Etorikoksiba se ne da odstraniti s hemodializo. Ni znano, če se etorikoksib dializira s peritonealno dializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Nesteroidna protivnetna in protirevmatična zdravila, koksibi, oznaka ATC: M01 AH05

Mehanizem delovanja

Etorikoksib je znotraj območja kliničnih odmerkov peroralni selektivni zaviralec ciklooksigenaze-2 (COX-2).

V kliničnih farmakoloških študijah je imelo zdravilo <ARCOXIA> v odmerkih do 150 mg dnevno od odmerka odvisen zaviralni učinek na COX-2, ne da bi zaviralo COX-1. Etorikoksib ni zaviral tvorbe prostaglandinov v želodcu in ni vplival na delovanje trombocitov.

Ciklooksigenaza je odgovorna za sintezo prostaglandinov. Poznamo dve izoobliki, COX-1 in COX-2. COX-2 je izooblika encima, za katero se je pokazalo, da jo inducirajo provnetni dražljaji in za katero domnevajo, da je odgovorna predvsem za sintezo prostanoidnih mediatorjev bolečine, vnetja in vročine. COX-2 ima vlogo tudi pri ovulaciji, nidaciji in zaprtju arterioznega duktusa, regulaciji delovanja ledvic ter funkcije v centralnem živčnem sistemu (indukcija vročine, zaznavanje bolečine in kognitivna funkcija). Lahko igra vlogo tudi pri celjenju razjed. COX-2 so odkrili v tkivu okoli želodčnih razjed pri človeku, vendar pa njenega pomena za celjenje razjed še niso dokazali.

Učinkovitost

Pri bolnikih z osteoartritoz (OA) je etorikoksib v odmerku 60 mg enkrat na dan pomembno olajšal bolečino in izboljšal bolnikovo oceno stanja bolezni. Ti koristni učinki so se pojavili že drugi dan zdravljenja in se ohranili do 52 tednov. Študije z etorikoksibom v odmerku 30 mg enkrat na dan so v 12 tedenskem obdobju zdravljenja pokazale boljšo učinkovitost glede na placebo (uporabili so podobno ocenjevanje kot v zgoraj omenjenih študijah). V študiji serije odmerkov je med 6 tedni zdravljenja etorikoksib v odmerku 60 mg pokazal večje izboljšanje kot v odmerku 30 mg za vse 3 primarne končne dogodke. 30 mg odmerka niso preučevali za osteoartritozo rok.

Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom (RA) je etorikoksib v odmerku 90 mg enkrat na dan pomembno olajšal bolečino in vnetje ter izboljšal gibljivost. Ti koristni učinki so trajali celotno 12-tedensko obdobje zdravljenja.

Pri bolnikih z napadi akutnega uričnega artritisa je etorikoksib v odmerku 120 mg enkrat na dan med osemdnevnim zdravljenjem olajšal zmerno do zelo hudo bolečino in vnetje v sklepih, primerljivo z indometacinom v odmerku 50 mg trikrat na dan. Olajšanje bolečine so opazili že 4 ure po začetku zdravljenja.

Pri bolnikih z ankilozirajočim spondilitisom je etorikoksib v odmerku 90 mg enkrat na dan pomembno olajšal bolečine v hrbtenici in pomembno zmanjšal vnetje ter izboljšal okornost in gibljivost hrbtenice. Klinično korist etorikoksiba so opazili že drugi dan po začetku zdravljenja, vzdrževala pa se je celih 52 tednov zdravljenja.

V študijah, ki so jih zasnovali posebej za določitev začetka delovanja etorikoksiba, je delovanje nastopilo že 24 minut po odmerjanju.

Varnost

Mednarodni program vrednotenja dolgotrajne uporabe etorikoksiba in diklofenaka pri zdravljenju artritisa (Program MEDAL - Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term Program)
Program MEDAL je bil prospektivno zasnovan program vrednotenja kardiovaskularne varnosti na osnovi združenih podatkov iz treh randomiziranih, dvojno slepih, s primerjalno učinkovino primerjanih preskušanj, študije MEDAL, študije EDGE II in študije EDGE.

V študiji MEDAL so spremljali kardiovaskularne izide pri 17.804 bolnikih z OA in 5.700 bolnikih z RA, ki so se zdravili z etorikoksibom v odmerku 60 mg (OA) ali 90 mg (OA in RA) ali diklofenakom v odmerku 150 mg na dan. Zdravljenje je v povprečju trajalo 20,3 meseca (največ 42,3 meseca, mediana 21,3 meseca). V tem preskušanju so beležili le resne neželene učinke in prekinitve zdravljenja zaradi kateregakoli neželenega učinka.

Študiji EDGE in EDGE II sta primerjali, kako so bolniki prenašali etorikoksib in diklofenk glede neželenih učinkov v prebavilih. V študijo EDGE je bilo vključenih 7.111 bolnikov z OA, ki so se zdravili z etorikoksibom v odmerku 90 mg na dan (1,5-kratni priporočeni odmerek za zdravljenje OA) ali diklofenakom v odmerku 150 mg na dan. Zdravljenje je v povprečju trajalo 9,1 meseca (največ 16,6 mesecev, mediana 11,4 meseca). V študijo EDGE II je bilo vključenih 4.086 bolnikov z RA, ki so se zdravili z etorikoksibom v odmerku 90 mg na dan ali diklofenakom v odmerku 150 mg na dan. Zdravljenje je v povprečju trajalo 19,2 meseca (največ 33,1 meseca, mediana 24 mesecev).

V združenem programu MEDAL se je zdravilo 34.701 bolnikov z OA ali RA. Zdravljenje je v povprečju trajalo 17,9 mesecev (največ 42,3 meseca, mediana 16,3 meseca). Zdravljenje je pri približno 12.800 bolnikih trajalo dlje kot 24 mesecev. Bolniki, vključeni v program, so v izhodišču imeli raznolike kardiovaskularne in gastrointestinalne dejavnike tveganja. Bolniki z nedavnim miokardnim infarktom in bolniki s premostitveno operacijo koronarnih arterij ali perkutano koronarno intervencijo v 6 mesecih pred vključitvijo, so bili izključeni. V študijah je bila dovoljena uporaba gastroprotektivnih zdravil in majhnega odmerka acetilsalicilne kisline.

Varnost v celoti:

Delež kardiovaskularnih trombotičnih dogodkov se pri uporabi etorikoksiba in diklofenaka ni pomembneje razlikoval. O kardioresenih neželenih dogodkih so pri uporabi etorikoksiba pogosteje poročali kot pri uporabi diklofenaka, njihov pojav pa je bil odvisen od odmerka (glejte specifične rezultate v nadaljevanju). O neželenih učinkih v prebavilih in jetrih so pri uporabi diklofenaka poročali pomembno pogosteje kot pri uporabi etorikoksiba. Pojavnost neželenih učinkov v študijah EDGE in EDGE II ter neželenih učinkov, ki so jih smatrali za resne ali je bilo treba zaradi njih zdravljenje v študiji MEDAL prekiniti, je bila pri uporabi etorikoksiba večja kot pri uporabi diklofenaka.

Rezultati o kardiovaskularni varnosti:

Delež potrjenih resnih trombotičnih kardiovaskularnih neželenih dogodkov (srčni, cerebrovaskularni in periferni žilni dogodki) je bil pri uporabi etorikoksiba primerljiv z deležem pri uporabi diklofenaka. Podatki so povzeti v spodnji tabeli. Delež trombotičnih dogodkov se v vseh analiziranih podskupinah bolnikov, vključno z bolniki z različnimi stopnjami kardiovaskularnega tveganja v izhodišču, pri uporabi etorikoksiba ni statistično pomembneje razlikoval od deleža pri uporabi diklofenaka. Če gledamo ločeno, je bilo relativno tveganje za potrjene resne kardiovaskularne trombotične dogodke pri uporabi etorikoksiba v odmerku 60 mg ali 90 mg podobno kot pri uporabi diklofenaka v odmerku 150 mg.

Tabela 1: Deleži potrjenih trombotičnih kardiovaskularnih dogodkov (združeni podatki programa MEDAL)			
	etorikoksib (N = 16.819) 25.836 bolnik-let (patient-years)	diklofenak (N = 16.483) 24.766 bolnik-let (patient-years)	primerjava med zdraviloma
	delež[†] (95 % IZ)	delež[†] (95 % IZ)	relativno tveganje (95 % IZ)
Potrjeni resni trombotični kardiovaskularni neželeni dogodki			
Po protokolu	1,24 (1,11; 1,38)	1,30 (1,17; 1,45)	0,95 (0,81; 1,11)
Vključeni, z namenom zdravljenja (intent-to-treat)	1,25 (1,14; 1,36)	1,19 (1,08; 1,30)	1,05 (0,93; 1,19)
Potrjeni srčni dogodki			
Po protokolu	0,71 (0,61; 0,82)	0,78 (0,68; 0,90)	0,90 (0,74; 1,10)

Vključeni, z namenom zdravljenja (intent-to-treat)	0,69 (0,61; 0,78)	0,70 (0,62; 0,79)	0,99 (0,84; 1,17)
Potrjeni cerebrovaskularni dogodki			
Po protokolu	0,34 (0,28; 0,42)	0,32 (0,25; 0,40)	1,08 (0,80; 1,46)
Vključeni, z namenom zdravljenja (intent-to-treat)	0,33 (0,28; 0,39)	0,29 (0,24; 0,35)	1,12 (0,87; 1,44)
Potrjeni periferni žilni dogodki			
Po protokolu	0,20 (0,15; 0,27)	0,22 (0,17; 0,29)	0,92 (0,63; 1,35)
Vključeni, z namenom zdravljenja (intent-to-treat)	0,24 (0,20; 0,30)	0,23 (0,18; 0,28)	1,08 (0,81; 1,44)
[†] Dogodki na 100 bolnik-let (patient-years); IZ = interval zaupanja N = skupno število vključenih bolnikov po protokolu Po protokolu (per-protocol): vsi dogodki med zdravljenjem v študiji ali v 14 dneh po prekinitvi zdravljenja (bolniki, ki so vzeli < 75 % zdravila, predvidenega v študiji, ali so > 10 % časa jemali NSAR-e, ki niso bili predvideni v študiji, so izključeni). Vključeni bolniki, z namenom zdravljenja (intent-to-treat): vsi potrjeni dogodki do konca preskušanja (vključno z bolniki, pri katerih bi po prekinitvi zdravljenja lahko bila izvedena intervencija, ki ni bila predvidena v študiji). Skupno število randomiziranih bolnikov: n = 17.412 za etorikoksib in 17.289 za diklofenak.			

Umrljivost zaradi kardiovaskularnih dogodkov in skupna umrljivost je bila v skupini, ki je prejela etorikoksib, podobna kot v skupini, ki je prejela diklofenak.

Kardiorenalni dogodki:

Približno 50 % bolnikov, vključenih v študijo MEDAL, je ob vključitvi imelo anamnezo o hipertenziji. V študiji je bila pojavnost prekinitev zdravljenja zaradi neželenih dogodkov, povezanih s hipertenzijo, statistično pomembno večja pri etorikoksibu kot diklofenaku. Pojavnost kongestivnega srčnega popuščanja (prekinitev zdravljenja in resni dogodki) je bila pri uporabi etorikoksiba v odmerku 60 mg podobna kot pri uporabi diklofenaka v odmerku 150 mg, pri uporabi etorikoksiba v odmerku 90 mg pa večja kot pri uporabi diklofenaka v odmerku 150 mg (statistično pomembno pri uporabi etorikoksiba v odmerku 90 mg v primerjavi z diklofenakom v odmerku 150 mg pri kohorti MEDAL OA). Pojavnost potrjenega kongestivnega srčnega popuščanja (resni dogodki zaradi katerih je bil potreben sprejem na zdravljenje v bolnišnico ali obisk ambulate za nujne primere) je bila pri uporabi etorikoksiba nepomembno večja kot pri uporabi diklofenaka v odmerku 150 mg in odvisna od odmerka. Pojavnost prekinitev zdravljenja zaradi neželenih dogodkov, povezanih z edemi, je bila pri uporabi etorikoksiba večja kot pri uporabi diklofenaka v odmerku 150 mg in odvisna od odmerka (statistično pomembno pri uporabi etorikoksiba v odmerku 90 mg, ne pa pri uporabi etorikoksiba v odmerku 60 mg).

Kardiorenalni rezultati študij EDGE in EDGE II so v skladu z rezultati, opisanimi za študijo MEDAL. V posameznih študijah programa MEDAL so bile absolutne pojavnosti prekinitev zdravljenja v vseh skupinah, ki so prejemale etorikoksib (60 mg ali 90 mg) naslednje: do 2,6 % zaradi hipertenzije, do 1,9 % zaradi edemov in do 1,1 % zaradi kongestivnega srčnega popuščanja. Delež prekinitev zdravljenja je bil pri uporabi etorikoksiba v odmerku 90 mg večji kot pri uporabi etorikoksiba v odmerku 60 mg.

Program MEDAL - rezultati za prenašanje zdravila glede neželenih učinkov v prebavilih:

V vseh treh študijah programa MEDAL je bil delež prekinitev zdravljenja zaradi kateregakoli kliničnega gastrointestinalnega neželenega dogodka (npr. dispepsija, abdominalna bolečina, ulkus)

pomembno manjši pri uporabi etorikoksiba kot pri uporabi diklofenaka. Deleži prekinitev zdravljenja zaradi neželenih kliničnih gastrointestinalnih dogodkov na sto bolnik-let v celem obdobju študije so bili naslednji: 3,23 za etorikoksib in 4,96 za diklofenak v študiji MEDAL, 9,12 za etorikoksib in 12,28 za diklofenak v študiji EDGE ter 3,71 za etorikoksib in 4,81 za diklofenak v študiji EDGE II.

Program MEDAL - rezultati glede gastrointestinalne varnosti:

Dogodki v zgornjem predelu prebavil so v celoti definirani kot perforacije, ulkusi in krvavitve. V podskupino vseh zapletenih dogodkov v zgornjih prebavilih so vključene perforacije, obstrukcije in zapletene krvavitve, v podskupino nezapletenih dogodkov v zgornjih prebavilih pa nezapletene krvavitve in nezapletene razjede. Pri uporabi etorikoksiba je bil delež vseh dogodkov v zgornjem predelu prebavil pomembno manjši kot pri uporabi diklofenaka. Pri deležu zapletenih dogodkov razlika pri etorikoksibu in diklofenaku ni bila pomembna. Pri krvavitvah v zgornjih prebavilih (kombinacija zapletenih in nezapletenih) ni bilo pomembne razlike med etorikoksibom in diklofenakom. Pri bolnikih, ki so sočasno jemali majhen odmerek acetilsalicilne kisline (približno 33 % bolnikov), korist etorikoksiba za zgornja prebavila v primerjavi z diklofenakom ni bila statistično pomembna.

Delež potrjenih zapletenih in nezapletenih kliničnih dogodkov v zgornjih prebavilih na sto bolnik-let (perforacije, ulkusi in krvavitve (PUK)) je bil pri uporabi etorikoksiba 0,67 (95 % IZ: 0,57, 0,77), pri uporabi diklofenaka pa 0,97 (95 % IZ: 0,85, 1,10), pri čemer je relativno tveganje 0,69 (95 % IZ: 0,57, 0,83).

Ovrednoten je bil tudi delež potrjenih dogodkov v zgornjem predelu prebavil pri starejših bolnikih. Največje zmanjšanje so opazili pri bolnikih, starih nad 75 let ali starejših (1,35 [95 % IZ: 0,94, 1,87] dogodkov na sto bolnik-let pri etorikoksibu in 2,78 [95 % IZ: 2,14, 3,56] dogodkov na sto bolnik-let pri diklofenaku).

Delež potrjenih dogodkov v spodnjih prebavilih (perforacija tankega ali debelega črevesa, obstrukcija ali krvavitve (POK)) se pri uporabi etorikoksiba ni pomembneje razlikoval od deleža pri uporabi diklofenaka.

Program MEDAL - rezultati varnosti za jetra:

Uporaba etorikoksiba je bila povezana s statistično pomembno manjšim deležem prekinitev zdravljenja zaradi z jetri povezanih neželenih dogodkov kot uporaba diklofenaka. V združenem programu MEDAL je bilo zaradi z jetri povezanih neželenih dogodkov zdravljenje prekinjeno pri 0,3 % bolnikov, ki so prejeli etorikoksib, in 2,7 % bolnikov, ki so prejeli diklofenak. Delež na sto bolnik-let je za etorikoksib znašal 0,22, za diklofenak pa 1,84 (p-vrednost je bila < 0,001 za etorikoksib v primerjavi z diklofenakom). Večina jetrnih neželenih dogodkov v programu MEDAL ni bila resnih.

Dodatni podatki o trombotični kardiovaskularni varnosti:

V kliničnih študijah izven programa MEDAL se je z etorikoksibom v odmerku ≥ 60 mg zdravilo približno 3.100 bolnikov. Zdravljenje je trajalo 12 tednov ali več. Deleži potrjenih resnih trombotičnih srčno-žilnih zapletov se pri bolnikih, ki so prejeli etorikoksib v odmerku ≥ 60 mg, placebo ali NSAR-e, razen naproksena, niso opazno razlikovali. Vendar je bil delež teh zapletov večji pri bolnikih, ki so prejeli etorikoksib, kot pri bolnikih, ki so prejeli naproksen v odmerku 500 mg dvakrat na dan. Razlika v antitrombotičnem delovanju med nekaterimi NSAR-i, ki zavirajo COX-1, in selektivnimi zaviralci COX-2 je pri bolnikih s tveganjem za trombembolične dogodke lahko klinično pomembna. Zaviralci COX-2 zmanjšajo tvorbo sistemskega (in zato možno tudi endotelijskega) prostaciklina, ne da bi vplivali na tromboksan. Klinične pomembnosti tega odkritja niso dokazali.

Dodatni podatki o gastrointestinalni varnosti:

V dveh 12-tedenskih, dvojno slepih endoskopskih študijah je bila kumulativna pojavnost razjed želodca in dvanajstnika pomembno manjša pri bolnikih, ki so se zdravili z etorikoksibom v odmerku 120 mg enkrat na dan, kot pri bolnikih, ki so se zdravili z naproksenom v odmerku 500 mg dvakrat na dan ali ibuprofenom v odmerku 800 mg trikrat na dan. Pojavnost razjed je bila pri etorikoksibu večja kot pri placebu.

Študija delovanja ledvic pri starejših bolnikih:

V randomizirani, dvojno slepi, s placebom primerjani vzporedni študiji so ocenjevali učinek 15-dnevnega zdravljenja z etorikoksibom (90 mg), celekoksibom (200 mg dvakrat na dan), naproksenom (500 mg dvakrat na dan) in placebom na izločanje natrija v urinu, krvni tlak in druge kazalce delovanja ledvic pri preiskovancih, starih 60 do 85 let, na dieti z 200 mEq natrija na dan. Vpliv etorikoksiba, celekoksiba in naproksena na izločanje natrija v urinu je bil v 2 tednih zdravljenja podoben. Vsa preučevana zdravila so v primerjavi s placebom zvišala sistolični krvni tlak, pri tem pa je bil etorikoksib v primerjavi s celekoksibom in naproksenom povezan s statistično pomembnim zvišanjem krvnega tlaka 14. dan zdravljenja (povprečna sprememba glede na izhodiščno vrednost sistoličnega krvnega tlaka: etorikoksib 7,7 mmHg, celekoksib 2,4 mmHg, naproksen 3,6 mmHg).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Peroralno zaužiti etorikoksib se dobro absorbira. Absolutna biološka uporabnost je približno 100 %. Po odmerjanju 120 mg enkrat na dan do stanja dinamičnega ravnovesja so maksimalno plazemsko koncentracijo (geometrična sredina $C_{\max} = 3,6 \mu\text{g/ml}$) pri odraslem izmerili približno eno uro ($T_{\max}$) po zaužitju na tešče. Geometrična sredina površine pod krivuljo ($\text{AUC}_{0-24 \text{ ur}}$) je znašala $37,8 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Farmakokinetika etorikoksiba je v območju kliničnih odmerkov linearna.

Jemanje s hrano (obrok z veliko maščobami) ni vplivalo na obseg absorpcije etorikoksiba po zaužitju 120 mg odmerka. Vplivalo je na hitrost absorpcije in povzročilo 36 % zmanjšanje $C_{\max}$ in podaljšanje $T_{\max}$ za 2 uri. Ti podatki ne veljajo za klinično pomembne. V kliničnih študijah se je etorikoksib uporabljal ne glede na vnos hrane.

Porazdelitev

Približno 92 % etorikoksiba se pri ljudeh v koncentracijah 0,05 do 5 $\mu\text{g/ml}$ veže na plazemske beljakovine. Volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (V_{dss}) je bil pri ljudeh približno 120 l.

Etorikoksib pri podganah in kuncih prehaja skozi posteljico. Pri podganah prehaja krvno-možgansko pregrado.

Presnova

Etorikoksib se močno presnavlja, < 1 % odmerka se pojavi v urinu v obliki prvotne učinkovine. Glavna presnovna pot je tvorba 6'-hidroksimetilnega presnovka, ki jo katalizirajo encimi CYP. Pokazalo se je, da CYP3A4 sodeluje pri presnovi etorikoksiba *in vivo*. *In vitro* študije nakazujejo, da lahko tudi CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 in CYP2C19 katalizirajo glavno presnovno pot, vendar njihove kvantitativne vloge niso preučevali *in vivo*.

Pri človeku so ugotovili pet presnovkov. Glavni presnovek je 6'-karboksilni derivat etorikoksiba, ki nastane z nadaljnjo oksidacijo 6'-hidroksimetilnega presnovka. Ta glavna presnovka nimata merljive aktivnosti ali le šibko zavirata COX-2. Noben od teh presnovkov ne zavira COX-1.

Izločanje

Po enkratnem intravenskem odmerku 25 mg radioaktivno označenega etorikoksiba, ki so ga dobili zdravi preiskovanci, se je 70 % radioaktivnosti izločilo v urinu in 20 % v blatu, večinoma v obliki presnovkov. Manj kot 2 % sta se izločila v obliki nespremenjene učinkovine.

Izločanje etorikoksiba poteka skoraj izključno s presnavljanjem, ki mu sledi izločanje skozi ledvice. Koncentracije etorikoksiba v stanju dinamičnega ravnovesja se dosežejo v sedmih dneh pri odmerjanju 120 mg enkrat na dan. Akumulacijsko razmerje je približno 2, kar ustreza razpolovnemu času približno 22 ur. Ocenjujejo, da znaša plazemski očistek po 25 mg intravenskem odmerku približno 50 ml/min.

Značilnosti pri bolnikih

Starejši bolniki: Farmakokinetika pri starejših bolnikih (starih 65 let ali več) je podobna kot pri mlajših bolnikih.

Spol: Farmakokinetika etorikoksiba je pri moških in ženskah podobna.

Jetrna insuficienca: pri bolnikih z blago motnjo delovanja jeter (ocena po Child-Pughu 5–6), ki so dobivali 60 mg etorikoksiba enkrat na dan, je bila povprečna AUC za približno 16 % večja kot pri zdravih preiskovancih, ki so dobivali enak odmerek. Bolniki z zmerno motnjo delovanja jeter (ocena po Child-Pughu 7–9), ki so dobivali 60 mg etorikoksiba **vsak drugi dan**, so imeli povprečno AUC podobno kot zdravi preiskovanci, ki so jemali etorikoksib 60 mg enkrat na dan. Etorikoksiba v odmerku 30 mg enkrat na dan pri tej populaciji niso preučevali. Kliničnih ali farmakokinetičnih podatkov za bolnike s hudo motnjo delovanja jeter (ocena po Child-Pughu ≥ 10) nimamo (glejte poglavji 4.2 in 4.3).

Ledvična insuficienca: Farmakokinetika enkratnega odmerka 120 mg etorikoksiba pri bolnikih z zmerno do hudo ledvično insuficienco ter pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo na hemodializi, se ni pomembno razlikovala od farmakokinetike pri zdravih preiskovancih. Hemodializa je k izločanju prispevala le neznatno (očistek dialize približno 50 ml/min). (Glejte poglavji 4.3 in 4.4.)

Pediatrični bolniki: Farmakokinetike etorikoksiba pri pediatričnih bolnikih (< 12 let) niso preučevali.

V farmakokinetični študiji (n = 16) pri mladostnikih (starih 12 do 17 let) je bila farmakokinetika pri mladostnikih s telesno maso 40 do 60 kg, ki so dobivali etorikoksib v odmerku 60 mg enkrat na dan, in mladostnikih s telesno maso > 60 kg, ki so dobivali etorikoksib v odmerku 90 mg enkrat na dan, podobna farmakokinetiki pri odraslih, ki so dobivali etorikoksib v odmerku 90 mg enkrat na dan. Varnosti in učinkovitosti etorikoksiba pri otrocih niso dokazali (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V predkliničnih študijah se je pokazalo, da etorikoksib ni genotoksičen. Pri miših etorikoksib ni deloval karcinogeno. Pri podganah so se pojavili hepatocelularni adenomi in folikularni adenomi ščitnice pri > 2-kratnem dnevnem odmerku za človeka (90 mg) glede na sistemsko izpostavljenost pri dnevnem odmerjanju približno dve leti. Hepatocelularni adenomi in folikularni adenomi ščitnice, ki so jih opazili pri podganah, so posledica za podgane specifičnega mehanizma, povezanega z indukcijo jetrnih encimov CYP. Ni se pokazalo, da bi etorikoksib pri ljudeh induciral jetrne encime CYP3A.

Pri podganah se je toksičnost za prebavila povečala z odmerkom in časom izpostavljenosti. V 14-tedenski študiji toksičnosti je etorikoksib povzročil razjede v prebavilih pri izpostavljenosti, večji od izpostavljenosti človeka pri terapevtskem odmerku. V 53- in 106-tedenskih študijah toksičnosti so razjede v prebavilih opazili tudi pri izpostavljenostih, ki so bile primerljive z izpostavljenostjo človeka pri terapevtskem odmerku. Pri psih so pri veliki izpostavljenosti opazili nenormalnosti ledvic in prebavil.

Etorikoksib ni deloval teratogeno v študijah reproduktivne toksičnosti pri podganah, ki so dobivale odmerke 15 mg/kg/dan (kar glede na sistemsko izpostavljenost ustreza približno 1,5-kratnemu priporočenemu dnevnemu odmerku pri človeku [90 mg]). Pri kuncih so pri izpostavljenosti, ki je bila manjša od izpostavljenosti človeka pri klinični uporabi dnevnega odmerka (90 mg), opazili z zdravljenjem povezano večjo pojavnost kardiovaskularnih malformacij, niso pa opazili nobenih z zdravljenjem povezanih malformacij na zunanosti ali skeletu plodov. Pri podganah in kuncih so pri izpostavljenosti, ki je bila enaka ali večja od 1,5-kratne izpostavljenosti človeka, ugotovili od odmerka odvisno povečanje izgub zarodkov po ugnezdenju (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Etorikoksib se izloča v mleko doječih podgan v koncentracijah, ki so približno dvakrat večje od koncentracij v plazmi. Telesna masa mladičev, katerih matere so v obdobju dojenja dobivale etorikoksib, se je zaradi izpostavljenosti mleku zmanjšala.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro:

brezvodni kalcijev hidrogenfosfat
premreženi natrijev karmelozat
magnezijev stearat
mikrokristalna celuloza

Obloga tablete:

karnauba vosek
laktoza monohidrat
hipromeloza
titanov dioksid (E171)
triacetin
30 mg, 60 mg in 120 mg tablete vsebujejo še indigo karmin (E132) in rumeni železov oksid (E172).

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Plastenke: Plastenke shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

Pretisni omoti: Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

30 mg

Aluminij/aluminij pretisni omoti v škatlah po 7 ali 28 tablet.

60, 90 in 120 mg:

Aluminij/aluminij pretisni omoti v škatlah po 2, 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 98 ali 100 tablet.

Aluminij/aluminij pretisni omoti (enodmerni) v škatlah po 50 ali 100 tablet.

Bele, okrogle plastenke iz polietilena visoke gostote (HDPE) z belim polipropilenskim zamaškom s 30 tabletami in dvema 1-gramskima sušilnima sredstvom ali 90 tabletami in enim 1-gramskim sušilnim sredstvom.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za zdstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]
{Ime in naslov}
{tel.}
{fax}
{e-mail}

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

[Izpolni država članica]

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

[Izpolni država članica]

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

[Izpolni država članica]

OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

<ARCOXIA (Glejte Dodatek I)> 30 mg filmsko obložene tablete
<ARCOXIA (Glejte Dodatek I)> 60 mg filmsko obložene tablete
<ARCOXIA (Glejte Dodatek I)> 90 mg filmsko obložene tablete
<ARCOXIA (Glejte Dodatek I)> 120 mg filmsko obložene tablete
[Glejte Dodatek I – Izpolni država članica]

etorikoksib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 30 mg etorikoksiba.
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 60 mg etorikoksiba.
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 90 mg etorikoksiba.
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 120 mg etorikoksiba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Laktoza (za več informacij glejte Navodilo za uporabo).

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 mg

7 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet

60 mg-90mg-120mg

2 filmsko obloženi tableti
5 filmsko obloženih tablet
7 filmsko obloženih tablet
10 filmsko obloženih tablet
14 filmsko obloženih tablet
20 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
30 filmsko obloženih tablet
50 filmsko obloženih tablet
84 filmsko obloženih tablet
98 filmsko obloženih tablet
100 filmsko obloženih tablet
50 filmsko obloženih tablet (enoodmerni pretisni omot)
100 filmsko obloženih tablet (enoodmerni pretisni omot)
30 filmsko obloženih tablet (HDPE platenke)
90 filmsko obloženih tablet (HDPE platenke)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Plastenke

Plastenke shranjujte tesno zaprte za zagotovitev zaščite pred vlago.

Pretisni omoti

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

<[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]

{Ime in naslov}

<{tel.}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

[Izpolni država članica]

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

[Izpolni država članica]

15. NAVODILA ZA UPORABO

[Izpolni država članica]

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

[Izpolni država članica]

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

<ARCOXIA (Glejte Dodatek I)> 30 mg filmsko obložene tablete
<ARCOXIA (Glejte Dodatek I)> 60 mg filmsko obložene tablete
<ARCOXIA (Glejte Dodatek I)> 90 mg filmsko obložene tablete
<ARCOXIA (Glejte Dodatek I)> 120 mg filmsko obložene tablete
[Glejte Dodatek I – Izpolni država članica]

etorikoksib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

[Glejte Dodatek I – Izpolni država članica]

MSD

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Batch

5. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

HDPE PLASTENKA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

<ARCOXIA (Glejte Dodatek I)> 60 mg filmsko obložene tablete
<ARCOXIA (Glejte Dodatek I)> 90 mg filmsko obložene tablete
<ARCOXIA (Glejte Dodatek I)> 120 mg filmsko obložene tablete
[Glejte Dodatek I – Izpolni država članica]

etorikoksib

2. POSTOPEK UPORABE

Peroralna uporaba.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Batch

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

30 filmsko obloženih tablet (HDPE platenke)
90 filmsko obloženih tablet (HDPE platenke)

6. DRUGI PODATKI

NAVODILO ZA UPORABO

NAVODILO ZA UPORABO

<ARCOXIA (Glejte Dodatek I)> 30 mg filmsko obložene tablete
<ARCOXIA (Glejte Dodatek I)> 60 mg filmsko obložene tablete
<ARCOXIA (Glejte Dodatek I)> 90 mg filmsko obložene tablete
<ARCOXIA (Glejte Dodatek I)> 120 mg filmsko obložene tablete

[Glejte Dodatek I – Izpolni država članica]

etorikoksib

Pred uporabo natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo <ARCOXIA> in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo <ARCOXIA>
3. Kako jemati zdravilo <ARCOXIA>
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila <ARCOXIA>
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO <ARCOXIA> IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

- Zdravilo <ARCOXIA> je eno izmed zdravil iz skupine zdravil, imenovanih selektivni zaviralci COX-2. Ti spadajo v družino zdravil, ki jih imenujemo nesteroidna protivnetna zdravila (NSAR-i).
- Zdravilo <ARCOXIA> pomaga ublažiti bolečino in otekanje (vnetje) sklepov in mišic, pri bolnikih z osteoartrozo, revmatoidnim artritisom, ankilozirajočim spondilitisom ali s protinom.

Kaj je osteoartraza?

Osteoartraza je bolezen sklepov. Je posledica postopne obrabe hrustanca, ki prekriva končne dele kosti. To povzroči otekanje (vnetje), bolečino, občutljivost, okornost in neuporabnost sklepov.

Kaj je revmatoidni artritis?

Revmatoidni artritis je dolgotrajna vnetna bolezen sklepov. Povzroča bolečino, okornost, otekanje in vedno slabšo gibljivost sklepov. Povzroča lahko tudi vnetje v drugih delih telesa.

Kaj je protin?

Protin je bolezen, za katero so značilni nenadni, ponavljajoči se napadi zelo bolečega vnetja sklepov in rdečina sklepov. Povzročajo jo kristali, ki se kopičijo v sklepih.

Kaj je ankilozirajoči spondilitis?

Ankilozirajoči spondilitis je vnetna bolezen hrbtenice in večjih sklepov.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE VZELI ZDRAVILO <ARCOXIA>

Ne uporabljajte zdravila <ARCOXIA>:

- če ste alergični na (preobčutljivi za) etorikoksib ali katerikoli sestavino zdravila <ARCOXIA> (glejte poglavje 6 Dodatne informacije).

- če ste alergični na nesteroidne antirevmatike (NSAIR-e), vključno z acetilsalicilno kislino in z zaviralci COX-2 (glejte poglavje 4 Možni neželeni učinki).
- če ravno imate želodčno razjedo ali krvavitev iz želodca ali črevesa.
- če imate hudo bolezen jeter.
- če imate hudo bolezen ledvic.
- če ste ali bi lahko bili noseči ali če dojite (glejte 'Nosečnost in dojenje').
- če ste mlajši od 16 let.
- če imate vnetno bolezen črevesa, kot so Crohnova bolezen, ulcerozni kolitis ali kolitis.
- če je zdravnik pri vas ugotovil bolezen srca, vključno s srčnim popuščanjem (zmerno ali hudo obliko), angino pectoris (bolečina v prsnem košu), ali če ste kdaj imeli srčni napad, obvodno operacijo koronark ("bypass"), bolezen perifernih arterij (slaba prekrvavitev v nogah ali stopalih zaradi zožanih ali zamašenih arterij) ali možgansko kap (vključno z malo možgansko kapjo ali tranzitorno ishemično atako (TIA)). Etorikoksib lahko rahlo poveča tveganje za pojav srčnega napada in možganske kapi, zato ga bolniki, ki so že imeli težave s srcem ali doživeli možgansko kap, ne smejo uporabljati.
- če imate visok krvni tlak, ki kljub zdravljenju ni ustrezno nadzorovan (če niste prepičani, če je vaš tlak ustrezno nadzorovan, se posvetujte s svojim zdravnikom ali z medicinsko sestro).

Če menite, da karkoli od navedenega velja za vas, tablet ne jemljite, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom.

Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila <ARCOXIA>

Zdravilo <ARCOXIA> morda ni primerno za vas ali pa morate biti, medtem ko ga jemljete, pod rednim nadzorom zdravnika, če za vas velja kaj od naštetega:

- ste kdaj imeli krvavitve ali razjede v želodcu.
- ste dehidrirani, na primer zaradi dolgotrajnega bruhanja ali driske.
- imate težave z oteklinaми zaradi zadrževanja tekočine v telesu.
- ste kdaj imeli srčno popuščanje, srčni napad ali katerokoli drugo bolezen srca.
- ste kdaj doživeli možgansko kap ali malo možgansko kap.
- ste kdaj imeli visok krvni tlak. Zdravilo <ARCOXIA> lahko pri nekaterih ljudeh poviša krvni tlak, še posebej pri zdravljenju z velikimi odmerki. Zato vam bo zdravnik občasno želel preveriti krvni tlak.
- ste kdaj imeli katerokoli bolezen jeter ali ledvic.
- se zdravite zaradi okužbe. Zdravilo <ARCOXIA> lahko prikrije zvišano telesno temperaturo, ki je znak okužbe
- nameravate zanositi.
- ste starejši (tj. nad 65 let).
- imate sladkorno bolezen, povišan holesterol ali kadite. Ti dejavniki lahko povečajo tveganje za bolezen srca.

Če niste prepričani, ali kaj od naštetega velja za vas, **se, preden začnete jemati zdravilo <ARCOXIA>, posvetujte z zdravnikom**, da se prepričate, če je zdravilo primerno za vas.

Pri starejših odraslih bolnikih je zdravilo <ARCOXIA> enako učinkovito kot pri mlajših odraslih bolnikih. Če ste starejši (tj. nad 65 let), vas bo vaš zdravnik temu primerno nadzoroval. Pri starejših bolnikih odmerkov ni treba prilagoditi.

Uporaba drugih zdravil

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli drugo zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Še posebej če jemljete katero od spodaj navedenih zdravil, bo zdravnik po začetku zdravljenja z zdravilom <ARCOXIA>, morda želel vaše zdravstveno stanje spremljati, da bi ugotovil, če zdravila pravilno delujejo:

- zdravila za redčenje krvi (antikoagulant), kot je varfarin,

- rifampicin (antibiotik),
- metotreksat (zdravilo za zaviranje imunskega sistema, ki se pogosto uporablja pri zdravljenju revmatoidnega artritisa),
- zdravila za zdravljenje visokega krvnega tlaka in srčnega popuščanja, imenovana zaviralci ACE in zaviralci receptorjev angiotenzina (na primer enalapril in ramipril ter losartan in valsartan),
- litij (zdravilo za zdravljenje nekaterih oblik depresije),
- diuretike (zdravila za odvajanje vode iz telesa),
- ciklosporin ali takrolimus (zdravila za zaviranje imunskega sistema),
- digoksin (zdravilo za zdravljenje srčnega popuščanja in motenj srčnega ritma),
- minoksidil (zdravilo za zdravljenje visokega krvnega tlaka),
- salbutamol v obliki tablet ali peroralne raztopine (zdravilo za zdravljenje astme),
- kontracepcijske tablete,
- hormonsko nadomestno zdravljenje,
- acetilsalicilno kislino; tveganje za želodčne razjede je večje, če jemljete zdravilo <ARCOXIA> skupaj z acetilsalicilno kislino.
 - Zdravilo <ARCOXIA> lahko jemljete z majhnimi odmerki acetilsalicilne kisline. Če trenutno jemljete majhne odmerke acetilsalicilne kisline za preprečevanje srčne ali možganske kapi, s tem ne prekinite, ne da bi se prej posvetovali s svojim zdravnikom.
 - Skupaj z zdravilom <ARCOXIA> ne smete jemati večjih odmerkov acetilsalicilne kisline ali drugih protivnetnih zdravil.

Nosečnost in dojenje

Tablet zdravila <ARCOXIA> med nosečnostjo ne smete jemati. Če ste noseči, mislite, da bi lahko bili noseči ali če nameravate zanositi, tablet ne jemljite. Če zanosite, tablete prenehajte jemati in se posvetujte z zdravnikom. Če ste negotovi ali potrebujete dodaten nasvet, se posvetujte z zdravnikom.

Ni znano, če se zdravilo <ARCOXIA> izloča v materino mleko. Če dojite ali nameravate dojiti, se pred začetkom jemanja zdravila <ARCOXIA> posvetujte z zdravnikom. Med jemanjem zdravila <ARCOXIA> ne smete dojiti.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali zdravilo <ARCOXIA>, so poročali o vrtoglavici in dremavosti. Če se pri vas pojavita vrtoglavica ali dremavost, ne smete voziti. Če se pri vas pojavita vrtoglavica ali dremavost, ne delajte z orodji ali s stroji.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila <ARCOXIA>

Zdravilo <ARCOXIA> vsebuje laktozo. Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila, posvetujte s svojim zdravnikom.

3. KAKO JEMATI ZDRAVILO <ARCOXIA>

Pri jemanju zdravila <ARCOXIA> natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Otroci in mladostniki, mlajši od 16 let, ne smejo jemati zdravila <ARCOXIA>.

Tableto zdravila <ARCOXIA> pogoltnite enkrat na dan. Tablete zdravila <ARCOXIA> lahko jemljete skupaj s hrano ali brez nje.

Ne vzemite večjega odmerka od priporočenega za vašo bolezen. Zdravnik se bo občasno želel pogovoriti z vami o vašem zdravljenju. Pomembno je, da jemljete najmanjši odmerek, ki vam ublaži bolečino, in da zdravila <ARCOXIA> ne jemljete dalj časa, kot je potrebno. To je zaradi tveganja za srčni napad in kap, ki se pri daljšem zdravljenju lahko poveča, še posebej pri velikih odmerkih.

Osteoartrza

Priporočeni odmerek je 30 mg enkrat na dan, po potrebi se poveča na 60 mg enkrat na dan.

Revmatoidni artritis

Priporočeni odmerek je 90 mg enkrat na dan.

Protin

Priporočeni odmerek je 120 mg enkrat na dan. Uporablja se lahko le pri akutni bolečini in največ 8 dni.

Ankilozirajoči spondilitis

Priporočeni odmerek je 90 mg enkrat na dan.

Bolniki z boleznimi jeter

- Če imate blago bolezen jeter, ne smete jemati odmerka, večjega od 60 mg na dan.
- Če imate **zmerno** bolezen jeter, ne smete jemati odmerka, večjega od 60 mg **vsak drugi dan** ali 30 mg na dan.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila <ARCOXIA>, kot bi smeli

Nikoli ne vzemite več tablet, kot vam jih je predpisal zdravnik. Če ste pomotoma vzeli prevelik odmerek zdravila <ARCOXIA>, nemudoma poiščite zdravniško pomoč.

Če ste pozabili vzeti zdravilo <ARCOXIA>

Pomembno je, da zdravilo <ARCOXIA> jemljete natančno po zdravnikovih navodilih. Če ste izpustili odmerek, nadaljujte z jemanjem zdravila naslednji dan ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadoknadili zamujeni odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo <ARCOXIA> neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če se pri vas pojavi kateri od spodnjih znakov, prenehajte jemati zdravilo <ARCOXIA> in se takoj posvetujte z zdravnikom:

- kratka sapa, bolečine v prsih ali otekanje gležnjev (če se pojavijo na novo ali se poslabšajo),
- rumeno obarvanje kože in oči (zlatenica), kar kaže na bolezen jeter,
- močne ali vztrajne bolečine v trebuhu ali črno blato,
- alergijska reakcija – ki lahko vključuje težave s kožo, kot so razjede ali mehurji, ali otekanje obraza, ustnic, jezika ali žrela, kar lahko povzroči težave pri dihanju.

Med zdravljenjem z zdravilom <ARCOXIA> se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki:

Pogosti (pojavijo se pri več kot 1 od 100 oseb in manj kot 1 od 10 oseb)

Šibkost in utrujenost, omotica, glavobol, gripi podobna bolezen, driska, vetrovi, siljenje na bruhanje, slaba prebava (dispepsija), bolečina ali neugodje v trebuhu, zgaga, spremembe v krvnih testih za delovanje jeter, otekanje nog in/ali stopal zaradi zadrževanja tekočine v telesu (edemi), povišan krvni tlak, neprijetni občutki ob hitrem ali močnem utripanju srca (palpitacije), modrice.

Občasni (pojavijo se pri več kot 1 od 1000 oseb in manj kot 1 od 100 oseb)

Napihnjen trebuh, bolečina v prsnem košu, srčno popuščanje, srčni napad, kap, mala možganska kap (tranzitorna ishemična ataka), motnje srčnega ritma (atrijska fibrilacija), okužba zgornjih dihal, visoke vrednosti kalija v krvi, spremembe krvnih ali urinskih testov za delovanje ledvic, spremembe prebave, vključno z zaprtjem, suha usta, razjede v ustih, spremembe okušanja, vnetje želodca in črevesja, vnetje želodca, želodčna razjeda, slabost (bruhanje), sindrom razdraženega črevesja (sindrom iritabilnega kolona), vnetje požiralnika, zamegljen vid, draženje in rdečina oči, krvavitev iz nosu, zvonjenje v ušesih, vrtoglavica, povečanje ali zmanjšanje apetita, povečanje telesne mase, mišični krči/spazmi,

mišična bolečina/okorelost, nespečnost, zaspanost, odrevenelost ali mravljinčenje, tesnoba, depresija, zmanjšana sposobnost jasnega mišljenja, zasoplost, kašelj, otekanje obraza, zardevanje, kožni izpuščaj ali srbenje, okužba sečil.

Redki (pojavi se pri več kot 1 od 10.000 in manj kot 1 od 1000 oseb)

Zmanjšanje vrednosti natrija v krvi.

Zelo redki (pojavi se pri manj kot 1 od 10.000 oseb)

Alergijske reakcije (ki so lahko tako hude, da zahtevajo takojšnjo zdravniško pomoč), vključno s koprivnico, otekanjem obraza, ustnic, jezika in/ali žrela, kar lahko povzroči težave pri dihanju ali požiranju, bronhospazem (sopenje ali kratka sapa), hude reakcije na koži, vnetje želodčne sluznice ali želodčne razjede, ki lahko postanejo hude in zakrvavijo, bolezni jeter, hude bolezni ledvic, hudo povišanje krvnega tlaka, zmedenost, videnje, čutenje ali slišanje stvari, ki jih ni (halucinacije).

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA <ARCOXIA>

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila <ARCOXIA> ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Plastenke: Plastenke shranjujte tesno zaprte za zagotovitev zaščite pred vlago.

Pretisni omoti: Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo <ARCOXIA>

- Zdravilna učinkovina je etorikoksib. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 30, 60, 90 120 mg etorikoksiba.
- Pomožne snovi so:
Jedro: kalcijev hidrogenfosfat (brezvodni), premrežen natrijev karmelozat, magnezijev stearat, mikrokristalna celuloza.
Obloga tablete: karnauba vosek, laktoza monohidrat, hipromeloza, titanov dioksid (E171), triacetin. 30, 60 in 120 mg tablete vsebujejo tudi rumeni železov oksid (E172, barvilo) in indigo karmin (E132, barvilo).

Izgled zdravila <ARCOXIA> in vsebina pakiranja

Zdravilo <ARCOXIA> je na voljo v štirih jakostih:

30 mg filmsko obložene tablete so modro-zelene, na obeh straneh izbočene, v obliki jabolka, z oznako "ACX 30" na eni in oznako "101" na drugi strani.

60 mg filmsko obložene tablete so temno zelene, na obeh straneh izbočene, v obliki jabolka, z oznako "ARCOXIA 60" na eni strani in oznako "200" na drugi strani.

90 mg filmsko obložene tablete so bele, na obeh straneh izbočene, v obliki jabolka, z oznako "ARCOXIA 90" na eni strani in oznako "202" na drugi strani.

120 mg filmsko obložene tablete so svetlo zelene, na obeh straneh izbočene, v obliki jabolka, z oznako "ARCOXIA 120" na eni strani in oznako "204" na drugi strani.

Velikosti pakiranja:

30 mg:

7 ali 28 tablet v pretisnem omotu.

60, 90, 120 mg:

2, 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 98 ali 100 tablet v pretisnem omotu; ali 30 ali 90 tablet v plastenkah.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec:

[Glejte Dodatek I – Izpolni država članica]

{Ime in naslov}

{tel.}

{fax}

{e-mail}

To zdravilo ima dovoljenje za promet v državah članicah EGP pod naslednjimi imeni:

Avstrija	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg-Filmdabletten
Belgija	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg, comprimés pelliculés
Bolgarija	ARCOXIA
Češka	ARCOXIA 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg
Ciper	Arcoxia 30, 60, 90, 120 mg
Danska	Arcoxia
Estonija	Arcoxia
Finska	Arcoxia 30, 60, 90 ja 120 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Francija	Arcoxia 30 mg comprimé pelliculé
Nemčija	ARCOXIA 30/60/90/120 mg Filmdabletten
Grčija	ARCOXIA 30mg, 60mg, 90mg, 120mg film-coated tablets
Madžarska	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg filmdabletta
Islandija	Arcoxia
Irska	Arcoxia 30, 60, 90 or 120 mg film-coated tablets
Italija	Arcoxia 30, 60, 90, 120 mg compresse rivestite con film
Latvija	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg un 120 mg apvalkotās tablets
Litva	Arcoxia 30, 60, 90, 120 mg plėvele dengtos tabletes
Luksemburg	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg, comprimés pelliculés
Malta	ARCOXIA 30, 60, 90 or 120 mg film-coated tablets
Nizozemska	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg
Norveška	Arcoxia
Poljska	ARCOXIA 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg tabletki powlekane
Portugalska	ARCOXIA 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg comprimidos revestidos por película
Romunija	ARCOXIA 60 mg, 90 mg, 120 mg, comprimate filmate
Slovaška	ARCOXIA 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg
Slovenija	Arcoxia 30/60/90/120 mg filmsko obložene tablete
Španija	Arcoxia 30, 60, 90 y 120 mg comprimidos recubiertos con película
Švedska	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg och 120 mg filmdragerade tabletter
Velika Britanija	ARCOXIA 30, 60, 90 or 120 mg film-coated tablets

Navodilo je bilo odobreno: (MM/LLLL).

DODATEK IV
POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Nacionalni pristojni organ zagotovi, da imetniki dovoljenja za promet z zdravilom izpolnjujejo naslednje pogoje:

- Dopis „*Spoštovani zdravstveni delavec*“ (DHPC) mora biti poslan vsem zdravstvenim delavcem, ki lahko v skladu z nacionalno prakso predpisujejo etorikoksib. Dopis naj zdravstvene delavce obvesti o tveganjih za srce in ledvice, povezanih z zdravilom Arcoxia, in mora biti v skladu z dopisom Spoštovani zdravstveni delavec (DHPC), kot ga je potrdil Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini.