

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ARCOXIA - οδηγίες από το THERAPIA.GR

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ARCOXIA® 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ARCOXIA® 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ARCOXIA® 90 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ARCOXIA® 120 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 30, 60, 90 ή 120 mg ετορικοξίμπη.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:

30 mg δισκίο: 1,3 mg λακτόζη (ως μονοϋδρική)
60 mg δισκίο: 2,7 mg λακτόζη (ως μονοϋδρική)
90 mg δισκίο: 4,0 mg λακτόζη (ως μονοϋδρική)
120 mg δισκίο: 5,3 mg λακτόζη (ως μονοϋδρική)

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (δισκία).

Δισκία 30 mg: Δισκία χρώματος μπλέ-πράσινου, σε σχήμα μήλου, αμφίκυρτα, με σημειωμένο στη μία πλευρά το “101” και “ACX 30” στην άλλη.

Δισκία 60 mg: Δισκία χρώματος σκούρου πράσινου, σε σχήμα μήλου, αμφίκυρτα, με σημειωμένο στη μία πλευρά το “200” και “ARCOXIA 60” στην άλλη.

Δισκία 90 mg: Δισκία χρώματος λευκού, σε σχήμα μήλου, αμφίκυρτα, με σημειωμένο στη μία πλευρά το “202” και “ARCOXIA 90” στην άλλη.

Δισκία 120 mg: Δισκία χρώματος ανοιχτού πράσινου, σε σχήμα μήλου, αμφίκυρτα, με σημειωμένο στη μία πλευρά το “204” και “ARCOXIA 120” στην άλλη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το ARCOXIA ενδείκνυται σε ενήλικες και έφηβους ηλικίας 16 ετών και μεγαλύτερης για την ανακούφιση από τα συμπτώματα της οστεοαρθρίτιδας (ΟΑ), της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (ΡΑ), της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας και του άλγους και των σημείων της φλεγμονής που σχετίζονται με την οξεία ουρική αρθρίτιδα.

Το ARCOXIA ενδείκνυται σε ενήλικες και έφηβους ηλικίας 16 ετών και μεγαλύτερης για την μικρής-διάρκειας θεραπεία μέτριου πόνου που σχετίζεται με οδοντιατρική χειρουργική επέμβαση.

Η απόφαση για να συνταγογραφηθεί ένας εκλεκτικός COX-2 αναστολέας θα πρέπει να βασίζεται στην εκτίμηση των συνολικών ατομικών κινδύνων του ασθενούς (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Επειδή οι κίνδυνοι για το καρδιαγγειακό σύστημα με την ετορικοξίμη μπορεί να αυξηθούν με τη δόση και τη διάρκεια της έκθεσης, πρέπει να χορηγείται η χαμηλότερη αποτελεσματική ημερήσια δόση για τη μικρότερη δυνατή διάρκεια θεραπείας. Η ανάγκη του ασθενούς για συμπτωματική ανακούφιση και η απόκριση στη θεραπεία, πρέπει να επανεκτιμάται περιοδικά, ιδιαίτερα σε ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα (βλέπε παραγράφους 4.4., 4.8 και 5.1).

Οστεοαρθρίτιδα

Η συνιστώμενη δόση είναι 30 mg άπαξ ημερησίως. Σε ορισμένους ασθενείς με ανεπαρκή ανακούφιση από τα συμπτώματα, μία αυξημένη δόση των 60 mg μία φορά ημερησίως μπορεί να αυξήσει την αποτελεσματικότητα. Εάν δεν υπάρξει αύξηση του θεραπευτικού οφέλους, θα πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο άλλων θεραπευτικών επιλογών.

Ρευματοειδής Αρθρίτιδα

Η συνιστώμενη δόση είναι 60 mg άπαξ ημερησίως. Σε μερικούς ασθενείς με μη ικανοποιητική ανακούφιση των συμπτωμάτων, μία αυξημένη δόση των 90 mg μπορεί να αυξήσει την αποτελεσματικότητα. Μόλις ο ασθενής έχει σταθεροποιηθεί κλινικά, μπορεί να είναι κατάλληλη η μείωση της δόσης κατά την τιτλοποίηση στα 60 mg άπαξ ημερησίως. Επί απουσίας κάποιας αύξησης του θεραπευτικού οφέλους, θα πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο άλλων θεραπευτικών επιλογών.

Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα

Η συνιστώμενη δόση είναι 60 mg άπαξ ημερησίως. Σε μερικούς ασθενείς με μη ικανοποιητική ανακούφιση των συμπτωμάτων, μία αυξημένη δόση των 90 mg μπορεί να αυξήσει την αποτελεσματικότητα. Μόλις ο ασθενής έχει σταθεροποιηθεί κλινικά, μπορεί να είναι κατάλληλη η μείωση της δόσης κατά την τιτλοποίηση στα 60 mg άπαξ ημερησίως. Επί απουσίας κάποιας αύξησης του θεραπευτικού οφέλους, θα πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο άλλων θεραπευτικών επιλογών.

Καταστάσεις οξέος πόνου

Για καταστάσεις οξέος πόνου, η ετορικοξίμη πρέπει να χρησιμοποιηθεί μόνο για την περίοδο της οξείας φάσης των συμπτωμάτων.

- *Οξεία Ουρική Αρθρίτιδα*
Η συνιστώμενη δόση είναι 120 mg άπαξ ημερησίως. Στις κλινικές μελέτες για την οξεία ουρική αρθρίτιδα, η ετορικοξίμη χορηγήθηκε για 8 ημέρες.
- *Μετεγχειρητικός πόνος οδοντιατρικής χειρουργικής επέμβασης*
Η συνιστώμενη δόση είναι 90 mg άπαξ ημερησίως, που περιορίζεται το μέγιστο σε 3 ημέρες. Μερικοί ασθενείς μπορεί να χρειασθούν άλλη μετεγχειρητική αναλγησία επιπρόσθετα με το ARCOXIA κατά την διάρκεια της θεραπείας- των τριών ημερών.

Δόσεις υψηλότερες από αυτές που συνιστώνται για κάθε ένδειξη είτε δεν έχουν εμφανίσει επιπρόσθετη αποτελεσματικότητα ή δεν έχουν ακόμα μελετηθεί. Συνεπώς:

Η δοσολογία για την ΟΑ δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 60 mg ημερησίως.

Η δοσολογία για ΡΑ και αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 90 mg ημερησίως.

Η δοσολογία για οξεία ουρική αρθρίτιδα δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 120 mg ημερησίως, που περιορίζεται σε μέγιστη διάρκεια θεραπείας 8 ημερών.

Η δοσολογία για μετεγχειρητικό οξύ πόνο οδοντιατρικής χειρουργικής επέμβασης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 90 mg ημερησίως, με μέγιστη διάρκεια περιοριζόμενη στις 3 ημέρες.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δοσολογίας στους ηλικιωμένους ασθενείς. Όπως και με άλλα

φάρμακα, συνιστάται προσοχή σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.4).

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Ανεξάρτητα από την ένδειξη σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία Child-Pugh 5-6) η δόση των 60 mg μία φορά ημερησίως δεν πρέπει να υπερβαίνεται. Σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία Child-Pugh 7-9), ανεξάρτητα από την ένδειξη, η δόση των 30 mg *μία φορά ημερησίως* δεν πρέπει να υπερβαίνεται.

Η κλινική εμπειρία είναι περιορισμένη ειδικά στους ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και ως εκ τούτου συνιστάται προσοχή. Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία στους ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία Child-Pugh ≥ 10), γι' αυτό το λόγο, η χορήγησή του αντενδείκνυται σε αυτούς τους ασθενείς (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2).

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Δεν είναι απαραίτητη οποιαδήποτε αναπροσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης ≥ 30 mL/min (βλέπε παράγραφο 5.2). Αντενδείκνυται η χορήγηση της ετορικοξίμπης σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 30 mL/min (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ετορικοξίμπη αντενδείκνυται για χορήγηση σε παιδιά και έφηβους ηλικίας μικρότερης των 16 ετών (βλέπε παράγραφο 4.3).

Τρόπος χορήγησης

Το ARCOXIA χορηγείται από το στόμα και μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή. Η έναρξη της δράσης του φαρμακευτικού προϊόντος μπορεί να επιτευχθεί ταχύτερα όταν το ARCOXIA χορηγείται χωρίς τροφή. Το γεγονός αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν απαιτείται ταχεία ανακούφιση των συμπτωμάτων.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στην δραστική ουσία ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Ενεργό πεπτικό έλκος ή ενεργή αιμορραγία από το γαστρεντερικό.
- Ασθενείς, οι οποίοι μετά την λήψη ακετυλοσαλικυλικού οξέος ή ΜΣΑΦ συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων COX-2 (κυκλοοξυγενάση-2), παρουσιάζουν βρογχόσπασμο, οξεία ρινίτιδα, ρινικούς πολύποδες, αγγειονευρωτικό οίδημα, κνίδωση, ή αντιδράσεις αλλεργικού τύπου.
- Κύηση και γαλουχία (βλέπε παραγράφους 4.6 και 5.3).
- Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (αλβουμίνη του ορού < 25 g/L ή βαθμολογία Child-Pugh ≥ 10).
- Υπολογισθείσα τιμή κάθαρσης κρεατινίνης < 30 mL/min.
- Παιδιά και έφηβοι ηλικίας μικρότερης των 16 ετών.
- Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου.
- Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA II-IV).
- Ασθενείς με υπέρταση, οι οποίοι έχουν εμμένουσες αυξημένες τιμές αρτηριακής πίεσης πάνω από 140/90 mmHg και οι οποίες δεν έχουν ελεγχθεί επαρκώς.
- Διαγνωσμένη ισχαιμική καρδιοπάθεια, περιφερική αρτηριοπάθεια και/ ή αγγειακή εγκεφαλική

νόσο.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Επιδράσεις στο γαστρεντερικό

Έχουν παρουσιασθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ετορικοξίμπη, επιπλοκές του ανώτερου γαστρεντερικού συστήματος [διατρήσεις, έλκη ή αιμορραγίες (ΔΕΑ)], μερικές από τις οποίες οδήγησαν σε θανατηφόρο έκβαση.

Συνιστάται προσοχή κατά την θεραπεία ασθενών που είναι σε μεγαλύτερο κίνδυνο να παρουσιάσουν γαστρεντερικές επιπλοκές με ΜΣΑΦ. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς που λαμβάνουν κάποιο άλλο ΜΣΑΦ ή ακετυλοσαλικυλικό οξύ ταυτόχρονα, ή ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό γαστρεντερικής νόσου, όπως εξέλκωση και γαστρεντερική αιμορραγία.

Υπάρχει περαιτέρω αύξηση του κινδύνου εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών του γαστρεντερικού (γαστρεντερική εξέλκωση ή άλλες επιπλοκές από το γαστρεντερικό) όταν η ετορικοξίμπη λαμβάνεται ταυτόχρονα με ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ακόμη και σε χαμηλές δόσεις). Σε κλινικές μελέτες μακράς διάρκειας δεν έχει τεκμηριωθεί σημαντική διαφορά στην ασφάλεια από το γαστρεντερικό μεταξύ εκλεκτικών αναστολέων COX-2 + ακετυλοσαλικυλικού οξέος έναντι ΜΣΑΦ + ακετυλοσαλικυλικού οξέος (βλέπε παράγραφο 5.1).

Καρδιαγγειακές επιδράσεις

Οι κλινικές μελέτες υποστηρίζουν ότι οι εκλεκτικοί αναστολείς της COX-2 ως κατηγορία φαρμάκων μπορεί να σχετίζονται με κίνδυνο θρομβωτικών επεισοδίων (ιδιαίτερος έμφραγμα του μυοκαρδίου (ΕΜ) και εγκεφαλικό επεισόδιο) σε σχέση με το εικονικό φάρμακο και ορισμένα ΜΣΑΦ. Επειδή οι κίνδυνοι για το καρδιαγγειακό σύστημα με την ετορικοξίμπη μπορεί να αυξηθούν με τη δόση και τη διάρκεια της έκθεσης, πρέπει να χορηγείται η χαμηλότερη αποτελεσματική ημερήσια δόση για τη μικρότερη δυνατή διάρκεια θεραπείας. Η ανάγκη του ασθενούς για συμπτωματική ανακούφιση και η απόκριση στη θεραπεία πρέπει να επανεκτιμάται περιοδικά, ιδιαίτερα σε ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.3, 4.8 και 5.1).

Οι ασθενείς με σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων (π.χ. υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, σακχαρώδη διαβήτης, κάπνισμα) πρέπει να αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με ετορικοξίμπη μόνο μετά από προσεκτική εκτίμηση (βλέπε παράγραφο 5.1).

Οι εκλεκτικοί αναστολείς της COX-2 δεν μπορεί να υποκαταστήσουν το ακετυλοσαλικυλικό οξύ για προφύλαξη καρδιαγγειακών θρομβοεμβολικών παθήσεων λόγω έλλειψης αντιαιμοπεταλιακής δράσης. Γι' αυτό, η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή δεν πρέπει να διακόπτεται. (βλέπε παραγράφους 4.5 και 5.1).

Επιδράσεις στη νεφρική λειτουργία

Οι νεφρικές προσταγλανδίνες είναι δυνατόν να παίζουν αντιρροπιστικό ρόλο στη διατήρηση της νεφρικής διήθησης. Γι' αυτό το λόγο σε καταστάσεις επιβαρυνμένης νεφρικής διήθησης, η χορήγηση της ετορικοξίμπης μπορεί να προκαλέσει μείωση στο σχηματισμό των προσταγλανδινών και δευτερογενώς μείωση της νεφρικής αιμάτωσης και ως εκ τούτου να οδηγήσει σε περαιτέρω επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας. Οι ασθενείς που είναι σε μεγαλύτερο κίνδυνο εν προκειμένω, είναι εκείνοι με προϋπάρχουσα σημαντική επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας, μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια ή κίρρωση. Σε τέτοιους ασθενείς πρέπει να παρακολουθείται η νεφρική λειτουργία.

Κατακράτηση υγρών, οίδημα και υπέρταση

Όπως και με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστά ότι αναστέλλουν την σύνθεση των προσταγλανδινών έχει παρατηρηθεί κατακράτηση υγρών, οίδημα και υπέρταση σε ασθενείς που ελάμβαναν ετορικοξίμπη. Όλα τα Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα (ΜΣΑΦ), συμπεριλαμβανομένης της ετορικοξίμπης, μπορεί να σχετίζονται με νέα εμφάνιση ή επανεμφάνιση συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Για πληροφορίες σχετικά με την δοσοεξαρτώμενη απόκριση για την ετορικοξίμπη, βλέπε παράγραφο 5.1. Πρέπει να δίνεται προσοχή στους ασθενείς με

προηγούμενο ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας, δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας ή υπέρταση και σε ασθενείς με προϋπάρχον οίδημα οποιασδήποτε άλλης αιτιολογίας. Εάν παρατηρηθεί κλινική ένδειξη επιδείνωσης της κατάστασης αυτών των ασθενών, θα πρέπει να γίνονται απαραίτητοι έλεγχοι και να λαμβάνονται τα κατάλληλα μέτρα περιλαμβανομένης της διακοπής της ετορικοξίμης.

Η ετορικοξίμη μπορεί να σχετίζεται με πιο συχνά εμφανιζόμενη και σοβαρή υπέρταση έναντι άλλων ΜΣΑΦ και εκλεκτικών COX-2 αναστολέων, ιδιαίτερα σε μεγάλες δόσεις. Γι' αυτό το λόγο, η υπέρταση πρέπει να ελέγχεται πριν από την θεραπεία με ετορικοξίμη (βλέπε παράγραφο 4.3) και θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στην παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ετορικοξίμη. Η αρτηριακή πίεση πρέπει να παρακολουθείται για διάστημα δύο εβδομάδων μετά από την έναρξη της θεραπείας και κατόπιν σε περιοδικά διαστήματα. Εάν η αρτηριακή πίεση αυξηθεί σημαντικά, τότε θα πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο εναλλακτικής θεραπείας.

Ηπατικές επιδράσεις

Αυξήσεις επιπέδων της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) και /ή της αμινοτρανσφεράσης της ασπαράμης (AST) (περίπου τρεις ή περισσότερες φορές από το ανώτερο φυσιολογικό όριο) έχουν αναφερθεί περίπου στο 1 % των ασθενών που έλαβαν θεραπεία σε κλινικές μελέτες μέχρι ένα έτος με ετορικοξίμη 30mg, 60 και 90 mg ημερησίως.

Θα πρέπει να παρακολουθούνται οποιοιδήποτε ασθενείς με συμπτώματα και/ή σημεία που υποδεικνύουν ηπατική δυσλειτουργία, ή στους οποίους έχει παρουσιασθεί κατά τον έλεγχο μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Εάν εμφανισθούν σημεία ηπατικής ανεπάρκειας, ή εάν εξακολουθούν να καταγράφονται μη φυσιολογικές τιμές των εργαστηριακών δοκιμασιών (τρεις φορές πάνω από το ανώτερο φυσιολογικό όριο), η ετορικοξίμη πρέπει να διακοπεί.

Γενικές

Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας οι ασθενείς παρουσιάσουν επιδείνωση της λειτουργίας οποιουδήποτε οργανικού συστήματος που αναφέρθηκε παραπάνω, θα πρέπει να ληφθούν κατάλληλα μέτρα και να εξετασθεί η διακοπή της θεραπείας με ετορικοξίμη. Πρέπει να υφίσταται κατάλληλη ιατρική παρακολούθηση όταν η ετορικοξίμη δίδεται σε ηλικιωμένους και σε ασθενείς με νεφρική, ηπατική, ή καρδιακή δυσλειτουργία.

Πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή όταν γίνεται έναρξη της θεραπείας με ετορικοξίμη σε ασθενείς με αφυδάτωση. Συνιστάται η ενυδάτωση των ασθενών πριν την έναρξη της θεραπείας με ετορικοξίμη.

Έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, ορισμένες από τις οποίες θανατηφόρες, που περιλαμβάνουν αποφολιδωτική δερματίτιδα, σύνδρομο Stevens-Johnson, και τοξική επιδερμική νεκρόλυση σχετιζόμενες με τη χρήση των ΜΣΑΦ και ορισμένων εκλεκτικών αναστολέων COX-2 κατά τη διάρκεια παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία (βλέπε παράγραφο 4.8). Φαίνεται ότι οι ασθενείς διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για εμφάνιση τέτοιων αντιδράσεων στην αρχή της θεραπείας με την έναρξη της αντίδρασης να λαμβάνει χώρα, στην πλειονότητα των περιπτώσεων, μέσα στον πρώτο μήνα θεραπείας. Έχουν αναφερθεί σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας (όπως αναφυλαξία, και αγγειοοίδημα) σε ασθενείς που λαμβάνουν ετορικοξίμη (βλέπε παράγραφο. 4.8). Μερικοί εκλεκτικοί αναστολείς της COX-2 έχουν σχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο δερματικών αντιδράσεων σε ασθενείς με ιστορικό φαρμακευτικής αλλεργίας κάθε τύπου. Η χορήγηση της ετορικοξίμης θα πρέπει να διακοπεί με την πρώτη εμφάνιση δερματικού εξανθήματος, βλαβών της βλεννογόνου, ή οποιουδήποτε άλλου σημείου υπερευαισθησίας.

Η ετορικοξίμη μπορεί να καλύψει τον πυρετό και άλλα συμπτώματα της φλεγμονής.

Θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν συγχωρηγείται ετορικοξίμη με βαρφαρίνη ή άλλα από του στόματος χορηγούμενα αντιπηκτικά (βλέπε παράγραφο 4.5).

Η χρήση της ετορικοξίμης, όπως και κάθε φαρμακευτικού προϊόντος που είναι γνωστό ότι αναστέλλει την σύνθεση κυκλοοξυγενάσης / προσταγλανδίνης δεν συνιστάται σε γυναίκες που

προσπαθούν να συλλάβουν (βλέπε παραγράφους 4.6, 5.1, και 5.3).

Λακτόζη

Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή δυσασπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου»

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Αντιπηκτικά χορηγούμενα από το στόμα: Σε άτομα σταθεροποιημένα σε χρόνια θεραπεία με βαρφαρίνη, η χορήγηση ετορικοξίμπης 120 mg ημερησίως σχετίστηκε περίπου με 13% αύξηση του Διεθνούς Ομαλοποιημένου δείκτη (INR) του χρόνου προθρομβίνης. Γι' αυτό, σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία αντιπηκτικών από το στόμα πρέπει να παρακολουθείται συχνά ο χρόνος προθρομβίνης ΔΟΛ, ειδικά τις πρώτες ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας με ετορικοξίμπη ή όταν αλλάξει η δόση της ετορικοξίμπης (βλέπε παράγραφο 4.4).

Διουρητικά, αναστολείς ΜΕΑ και Ανταγωνιστές της Αγγειοτασίνης II: Τα ΜΣΑΦ ενδέχεται να μειώσουν την επίδραση των διουρητικών και άλλων αντιυπερτασικών φαρμάκων. Σε ορισμένους ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία (όπως π.χ. ασθενείς με αφυδάτωση ή ηλικιωμένοι ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία) η συγχωρήγηση αναστολέα ΜΕΑ ή ανταγωνιστή της Αγγειοτασίνης II με παράγοντες που αναστέλλουν την κυκλοοξυγενάση μπορεί να οδηγήσει σε περαιτέρω επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης πιθανής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, η οποία συνήθως είναι αναστρέψιμη. Αυτές οι αλληλεπιδράσεις θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν ετορικοξίμπη ταυτόχρονα με αναστολείς ΜΕΑ ή ανταγωνιστές της Αγγειοτασίνης II. Γι' αυτό, ο συνδυασμός πρέπει να χορηγηθεί με προσοχή, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους. Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν επαρκή ποσότητα υγρών και πρέπει να ληφθεί μέριμνα για την παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας μετά την έναρξη της συνδυασμένης θεραπείας, και κατόπιν αυτού σε περιοδικά διαστήματα.

Ακετυλοσαλικυλικό οξύ: Σε μια μελέτη σε υγιή άτομα, σε σταθεροποιημένη κατάσταση, η ετορικοξίμπη 120 mg μια φορά ημερησίως δεν είχε επίδραση στην αντιαιμοπεταλιακή δράση του ακετυλοσαλικυλικού οξέος (81 mg μια φορά ημερησίως). Η ετορικοξίμπη μπορεί να χρησιμοποιηθεί ταυτόχρονα με το ακετυλοσαλικυλικό οξύ σε δόσεις που χορηγούνται για την καρδιαγγειακή προφύλαξη (χαμηλή δόση ακετυλοσαλικυλικού οξέος). Πάντως, η ταυτόχρονη χορήγηση χαμηλής δόσης ακετυλοσαλικυλικού οξέος με ετορικοξίμπη μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της συχνότητας εμφάνισης των ελκών του γαστρεντερικού ή άλλων επιπλοκών σε σχέση με την χρήση μόνο ετορικοξίμπης. Ταυτόχρονη χορήγηση της ετορικοξίμπης με δόσεις ακετυλοσαλικυλικού οξέος υψηλότερες αυτών που χορηγούνται για καρδιαγγειακή προφύλαξη ή με άλλα ΜΣΑΦ δεν συνιστάται (βλέπε παραγράφους 5.1 και 4.4).

Κυκλοσπορίνη και tacrolimus: Παρόλο που αυτή η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί με ετορικοξίμπη, η συγχωρήγηση κυκλοσπορίνης ή tacrolimus με οποιοδήποτε ΜΣΑΦ είναι δυνατόν να αυξήσει τη νεφροτοξική δράση της κυκλοσπορίνης ή του tacrolimus. Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να ελέγχεται τακτικά όταν η ετορικοξίμπη και κάποιο από αυτά τα φάρμακα χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό.

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Η επίδραση της ετορικοξίμπης στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμάκων

Λίθιο: Τα ΜΣΑΦ μειώνουν την νεφρική απέκκριση του λιθίου και γι' αυτό το λόγο αυξάνουν τα επίπεδα του λιθίου στο πλάσμα. Εάν χρειαστεί θα πρέπει να ελέγχονται συστηματικά τα επίπεδα του λιθίου στο αίμα και να γίνει ρύθμιση της δόσης του λιθίου κατά τη διάρκεια της συγχορήγησης και μετά την διακοπή του ΜΣΑΦ.

Μεθοτρεξάτη: Σε δύο μελέτες διερευνήθηκαν οι επιδράσεις της ετορικοξίμπης 60, 90, ή 120 mg με χορηγούμενη την κάθε δόση μία φορά ημερησίως για επτά ημέρες, σε ασθενείς που ελάμβαναν εφάπαξ εβδομαδιαίες δόσεις μεθοτρεξάτης των 7,5 έως 20 mg για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Η ετορικοξίμπη 60 και 90 mg δεν είχε καμιά επίδραση στην συγκέντρωση της μεθοτρεξάτης στο πλάσμα ή την νεφρική κάθαρση. Στην μια μελέτη η ετορικοξίμπη 120 mg δεν είχε επίδραση, ενώ στην άλλη μελέτη, η ετορικοξίμπη 120 mg αύξησε τις συγκεντρώσεις της μεθοτρεξάτης στο πλάσμα κατά 28 % και μείωσε την νεφρική κάθαρση της μεθοτρεξάτης κατά 13 %. Όταν συγχωρηγούνται ετορικοξίμπη και μεθοτρεξάτη πρέπει να υπάρχει επαρκής παρακολούθηση για τοξικότητα σχετιζόμενη με τη μεθοτρεξάτη.

Αντισυλληπτικά χορηγούμενα από το στόμα: Η χορήγηση της ετορικοξίμπης 60 mg μαζί με ένα αντισυλληπτικό χορηγούμενο από το στόμα, που περιέχει 35 mcg ethinyl estradiol (EE) και 0,5 έως 1 mg norethindrone για 21 ημέρες, αύξησε την AUC_(0-24h) της EE σε σταθεροποιημένη κατάσταση κατά 37 %. Η ετορικοξίμπη 120 mg χορηγούμενη με το ίδιο αντισυλληπτικό χορηγούμενο από το στόμα ταυτόχρονα είτε χωριστά κάθε 12 ώρες, αύξησε την AUC_(0-24h) σε σταθεροποιημένη κατάσταση της EE κατά 50 έως 60 %. Αυτή η αύξηση της συγκέντρωσης της EE θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν επιλέγεται το αντισυλληπτικό χορηγούμενο από το στόμα για χρήση μαζί με ετορικοξίμπη. Αύξηση της χορήγησης της EE μπορεί να προκαλέσει αύξηση της εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τα αντισυλληπτικά που χορηγούνται από το στόμα (π.χ φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια σε γυναίκες που βρίσκονται σε κίνδυνο).

Θεραπεία Υποκατάστασης Ορμονών(ΘΥΟ): Η χορήγηση της ετορικοξίμπης 120mg με θεραπεία υποκατάστασης ορμονών, που αποτελείται από συζευγμένα οιστρογόνα (0.625mg PREMARIN για 28 ημέρες, αύξησε την μέση συγκέντρωση AUC_{0-24hr} σε σταθεροποιημένη κατάσταση των μη συζευγμένων οιστρογόνων (41%), equilin (76%) και 17-β-οιστραδιόλη (22%). Η επίδραση των χρόνιων συνιστώμενων δόσεων ετορικοξίμπης (30, 60 και 90mg) δεν έχει μελετηθεί. Οι επιδράσεις της ετορικοξίμπης 120mg κατά την έκθεση (AUC_{0-24hr}) σ' αυτά τα συστατικά οιστρογόνων του PREMARINTM ήταν λιγότερο από το ήμισυ αυτών που παρατηρήθηκαν όταν χορηγήθηκε το PREMARINTM μόνον και η δόση αυξήθηκε από 0.62 ως 1.25 mg. Η κλινική σημασία αυτών των αυξήσεων είναι άγνωστη, και δεν έχουν μελετηθεί μεγαλύτερες δόσεις του PREMARIN ή σε συνδυασμό με ετορικοξίμπη. Αυτές οι αυξήσεις στην συγκέντρωση των οιστρογόνων θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την επιλογή μετεμμηνοπαυσιακής ορμονικής θεραπείας κατά την χορήγηση με ετορικοξίμπη, επειδή η αύξηση στην έκθεση των οιστρογόνων μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με την ΘΥΟ.

Πρεδνιζόνη/πρεδνιζολόνη: Σε μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκων, η ετορικοξίμπη δεν είχε κλινικά σημαντικές επιδράσεις στην φαρμακοκινητική των πρεδνιζόνη/πρεδνιζολόνη.

Διγοξίνη: Η ετορικοξίμπη 120 mg όταν χορηγείται μια φορά ημερησίως για 10 ημέρες σε υγιείς εθελοντές δεν μεταβάλλει την AUC_(0-24h) σε σταθεροποιημένη κατάσταση ή την νεφρική απομάκρυνση της διγοξίνης. Σημειώθηκε μια αύξηση στην τιμή της C_{max} της διγοξίνης (περίπου 33 %). Αυτή η αύξηση δεν είναι γενικά σημαντική για τους περισσότερους ασθενείς. Παρόλα αυτά ασθενείς με υψηλό κίνδυνο τοξικότητας από τη διγοξίνη θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά όταν χορηγούνται ταυτόχρονα η ετορικοξίμπη με τη διγοξίνη.

Επίδραση της ετορικοξίμπης στα φάρμακα που μεταβολίζονται από τις σουλφοτρανσφεράσες

Η ετορικοξίμπη είναι ένας αναστολέας της δράσης των ανθρώπινων σουλφοτρανσφερασών, ειδικά της SULT1E1 και έχει παρατηρηθεί ότι αυξάνει τις συγκεντρώσεις της ethinyl estradiol στο πλάσμα. Παρόλο που μέχρι σήμερα είναι περιορισμένες οι πληροφορίες σχετικά με τις δράσεις πολλαπλών σουλφοτρανσφερασών και ακόμα μελετώνται οι κλινικές συνέπειες για πολλά φάρμακα, θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή όταν χορηγείται ετορικοξίμπη ταυτόχρονα με άλλα φάρμακα που

μεταβολίζονται πρωτίστως από τις ανθρώπινες σουλφοτρανσφεράσες (π.χ από του στόματος χορηγούμενες σαλβουταμόλη και μινοξιδίνη).

Επίδραση της ετορικοξίμπης στα φάρμακα που μεταβολίζονται από τα ισοένζυμα CYP

Σύμφωνα με *in vitro* μελέτες, η ετορικοξίμπη δεν αναμένεται να αναστέλλει τα κυτοχρώματα P450(CYP) ,1A2, 2C9, 2C19, 2D6 ή 2E1 ή 3A4. Σε μια μελέτη σε υγιή άτομα, η ημερήσια χορήγηση ετορικοξίμπης 120 mg δεν τροποποίησε την ηπατική δράση του CYP3A4, όπως εκτιμήθηκε με την αναπνευστική δοκιμασία μετά από ενδοφλέβια χορήγηση ερυθρομυκίνης.

Επιδράσεις άλλων φαρμάκων στη φαρμακοκινητική της ετορικοξίμπης

Η κύρια μεταβολική οδός της ετορικοξίμπης γίνεται μέσω των ενζύμων CYP. Το CYP3A4 φαίνεται να εμπλέκεται στον μεταβολισμό της ετορικοξίμπης *in vivo*. Μελέτες *in vitro* υποδεικνύουν ότι το CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 και το CYP2C19 μπορούν επίσης να συμμετέχουν ως καταλύτες στην κύρια μεταβολική οδό, όμως δεν έχει μελετηθεί *in vivo* η ποσοτική αναλογία τους.

Κετοконаζόλη: Η κετοконаζόλη, ένας ισχυρός αναστολέας του CYP3A4, χορηγούμενη σε δόση 400 mg μια φορά ημερησίως για 11 ημέρες σε υγιείς εθελοντές, δεν είχε σημαντική κλινικά επίδραση στη φαρμακοκινητική μίας εφάπαξ δόσης της ετορικοξίμπης των 60 mg (43 % αύξηση της AUC).

Βορικοναζόλη και Μικοναζόλη: Συγχορήγηση είτε με από στόματος βορικοναζόλη ή τοπικά με στοματική αλοιφή μικοναζόλης, ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4, με ετορικοξίμπη προκάλεσε μικρή αύξηση στην έκθεση στην ετορικοξίμπη, αλλά δεν θεωρείται ότι έχει κλινική σημασία βάσει των δημοσιευμένων δεδομένων.

Ριφαμπικίνη: Η συγχορήγηση της ετορικοξίμπης με ριφαμπικίνη, έναν ισχυρό επαγωγέα των ενζύμων του CYP, οδήγησε σε μείωση των συγκεντρώσεων της ετορικοξίμπης στο πλάσμα περίπου κατά 65 %. Αυτή η αλληλεπίδραση μπορεί να οδηγήσει στην επανεμφάνιση των συμπτωμάτων όταν η ετορικοξίμπη συγχορηγείται με την ριφαμπικίνη. Παρόλο που βάσει της συγκεκριμένης πληροφορίας μπορεί να προταθεί μια αύξηση της δόσης, δόσεις της ετορικοξίμπης μεγαλύτερες από αυτές που έχουν καθοριστεί για κάθε ένδειξη δεν έχουν μελετηθεί σε συνδυασμό με τη ριφαμπικίνη και για αυτό το λόγο δεν συνιστώνται (βλέπε παράγραφο 4.2).

Αντιόξινα: Τα αντιόξινα δεν επηρεάζουν την φαρμακοκινητική της ετορικοξίμπης σε κλινικά σημαντικό ποσοστό.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα σχετικά με την έκθεση της εγκυμοσύνης στην ετορικοξίμπη. Μελέτες σε ζώα έδειξαν τοξικότητα κατά την αναπαραγωγή (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο δυνητικός για τον άνθρωπο κίνδυνος κατά την εγκυμοσύνη είναι άγνωστος. Η ετορικοξίμπη όπως και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν την σύνθεση των προσταγλανδινών μπορεί να προκαλέσει αδράνεια της μήτρας και πρόωρη σύγκλιση του αρτηριακού πόρου κατά το τελευταίο τρίμηνο της κύησης. Η ετορικοξίμπη αντενδείκνυται κατά την κύηση (βλέπε παράγραφο 4.3). Εάν κάποια γυναίκα μείνει έγκυος κατά τη διάρκεια θεραπείας, η ετορικοξίμπη πρέπει να διακοπεί.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η ετορικοξίμπη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Η ετορικοξίμπη εκκρίνεται στο γάλα αρουραίων που θηλάζουν. Οι γυναίκες που λαμβάνουν ετορικοξίμπη δεν πρέπει να θηλάζουν (βλέπε παραγράφους 4.3 και 5.3).

Γονιμότητα

Η χορήγηση της ετορικοξίμπης, όπως και κάθε φαρμακευτικής ουσίας που είναι γνωστό ότι αναστέλλει την COX-2, δεν συνιστάται σε γυναίκες που προσπαθούν να συλλάβουν.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Ασθενείς που εμφανίζουν ζάλη, ίλιγγο ή υπνηλία ενόσω λαμβάνουν ετορικοξίμπη, πρέπει να απέχουν από την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Σε κλινικές μελέτες, η ετορικοξίμπη αξιολογήθηκε ως προς την ασφάλεια σε 9.295 άτομα, συμπεριλαμβανομένων 6.757 ασθενών με οστεοαρθρίτιδα (ΟΑ), ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ) χρόνια χαμηλή οσφυαλγία ή αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα (περίπου 600 ασθενείς με ΟΑ ή ΡΑ ακολουθούσαν αγωγή για ένα έτος ή περισσότερο).

Σε κλινικές μελέτες, το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοιο σε ασθενείς με ΟΑ ή ΡΑ στην θεραπεία με ετορικοξίμπη για ένα χρόνο ή περισσότερο.

Σε μια κλινική μελέτη για οξεία ούρική αρθρίτιδα, οι ασθενείς έλαβαν ετορικοξίμπη 120 mg μια φορά ημερησίως για οκτώ ημέρες. Το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών σε αυτή την μελέτη ήταν παρόμοιο γενικά με αυτό που έχει αναφερθεί στις συνδυασμένες μελέτες για ΟΑ, ΡΑ και χρόνια χαμηλή οσφυαλγία.

Σε ένα πρόγραμμα αποτελεσμάτων ασφάλειας του καρδιαγγειακού, συγκεντρωτικών στοιχείων από τρεις ελεγχόμενες με ενεργό συγκριτικό παράγοντα μελέτες, 17.412 ασθενείς με ΟΑ ή ΡΑ έλαβαν θεραπεία με ετορικοξίμπη (60 mg ή 90 mg) για μέση διάρκεια περίπου 18 μηνών. Τα στοιχεία ασφάλειας και πληροφοριών από το πρόγραμμα αυτό παρουσιάζονται στην παράγραφο 5.1.

Σε κλινικές μελέτες για οξύ μετεγχειρητικό οδοντιατρικό πόνο μετά από χειρουργική επέμβαση όπου συμπεριελήφθησαν 614 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ετορικοξίμπη (90 mg ή 120 mg) το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών σε αυτές τις μελέτες ήταν παρόμοιο γενικά με αυτό που έχει αναφερθεί στις συνδυασμένες μελέτες για ΟΑ, ΡΑ και χρόνια οσφυαλγία.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες σε ποσοστό μεγαλύτερο από το placebo, σε ασθενείς με ΟΑ ή ΡΑ, χρόνια χαμηλή οσφυαλγία, ή αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, που ελάμβαναν αγωγή με ετορικοξίμπη 30mg, 60 mg ή 90 mg έως τη συνιστώμενη δόση για διάστημα έως 12 εβδομάδες. Κατά το πρόγραμμα των μελετών MEDAL διάρκειας έως 3½ χρόνια, σε μικρής διάρκειας μελέτες για οξύ πόνο έως 7 ημέρες, ή από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου (βλέπε Πίνακα 1):

Πίνακας 1:

Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα	Ανεπιθύμητες Ενέργειες	Κατηγορία Συχνότητας*
<i>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</i>	Φατνιακή οστεΐτιδα	Συχνές
	Γαστρεντερίτιδα, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού, λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος	Όχι συχνές

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	αναιμία (κυρίως σχετιζόμενη με γαστρεντερική αιμορραγία), λευκοπενία, θρομβοκυτοπενία.	Όχι συχνές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Υπερευαισθησία [‡] [§]	Όχι συχνές
	Αγγειοίδημα/ αναφυλακτικές /αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης της καταπληξίας [‡]	Σπάνιες
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Οίδημα/κατακράτηση υγρών	Συχνές
	Αύξηση ή μείωση της όρεξης, αύξηση βάρους.	Όχι συχνές
Ψυχιατρικές διαταραχές	Ανησυχία, κατάθλιψη, μειωμένη πνευματική οξύτητα, παραισθήσεις [‡]	Όχι συχνές
	Σύγχυση [‡] , ανησυχία [‡]	Σπάνιες
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη, κεφαλαλγία	Συχνές
	Δυσγευσία, αϋπνία, παραισθησία/υπαισθησία, υπνηλία	Όχι συχνές
Οφθαλμικές διαταραχές	Θάμβος οράσεως, επιπεφυκίτιδα	Όχι συχνές
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Εμβόες, ίλιγγος	Όχι συχνές
Καρδιακές διαταραχές	Αίσθημα παλμών, αρρυθμία [‡]	Συχνές
	Κολπική μαρμαρυγή, ταχυκαρδία [‡] , συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, μη ειδικές αλλοιώσεις του ΗΚΓ, στηθάγχη [‡] , έμφραγμα του μυοκαρδίου [§]	Όχι συχνές
Αγγειακές διαταραχές	Υπέρταση	Συχνές
	Έξαψη, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο [§] , παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, κρίση υπέρτασης [‡] , αγγειίτιδα [‡]	Όχι συχνές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Βρογχόσπασμος [‡] .	Συχνές
	Βήχας, δύσπνοια, επίσταξη	Όχι συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Κοιλιακό άλγος	Πολύ συχνές
	Δυσκοιλιότητα, μετεωρισμός, γαστρίτιδα, οπισθοστερνικός καύσος/παλινδρόμηση οξέος, διάρροια, δυσπενία, επιγαστρική δυσφορία, ναυτία, έμετος, οισοφαγίτιδα, στοματικό έλκος	Συχνές

	κοιλιακή διάταση, μεταβολή της κινητικότητας του εντέρου, ξηροστομία, γαστροδωδεκαδακτυλικό έλκος, πεπτικά έλκη συμπεριλαμβανομένης της γαστρεντερικής διάτρησης και αιμορραγίας, σύνδρομο ευερέθιστου, παγκρεατίτιδα [‡]	Όχι συχνές
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Αυξημένη ALT, αυξημένη AST	Συχνές
	Ηπατίτιδα [‡]	Σπάνιες
	Ηπατική ανεπάρκεια [‡] , ίκτερος [‡]	Σπάνιες [†]
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εκχύμωση	Συχνές
	Οίδημα του προσώπου, κνησμός, εξάνθημα, ερύθημα [‡] , κνίδωση [‡]	Όχι συχνές
	Σύνδρομο Stevens-Johnson [‡] , τοξική επιδερμική νεκρόλυση [‡] , τοπικό φαρμακευτικό εξάνθημα [‡]	Σπάνιες [†]
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυϊκή κράμπα/σπασμός, μυοσκελετικός πόνος /ακαμψία.	Όχι συχνές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:	Πρωτεϊνουρία, αυξημένη κρεατινίνη ορού, νεφρική δυσλειτουργία/ νεφρική ανεπάρκεια [‡] (βλέπε παράγραφο 4.4).	Όχι συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Εξασθένηση/κόπωση, νόσος παρόμοια της γρίπης.	Συχνές
	Θωρακικό άλγος	Όχι συχνές
Παρακλινικές εξετάσεις	Αύξηση του αζώτου ουρίας αίματος, αυξημένη φωσφοκινάση της κρεατινίνης, υπερκαλιαιμία, αυξημένο ουρικό οξύ.	Όχι συχνές
	Μειωμένο νάτριο στο αίμα	Σπάνιες

* Κατηγορία Συχνότητας: Ορίζεται για κάθε Όρο Ανεπιθύμητης Ενέργειας από την επίπτωση που αναφέρεται στη βάση δεδομένων των κλινικών μελετών: Πολύ Συχνές ($\geq 1/10$), Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), Όχι Συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), Πολύ Σπάνιες ($< 1/10.000$).

† Αυτή η Ανεπιθύμητη Ενέργεια ταυτοποιήθηκε κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία. Αναφέρθηκε ότι η συχνότητα υπολογίστηκε σύμφωνα με την μεγαλύτερη συχνότητα που παρατηρήθηκε μέσω των συγκεντρωτικών δεδομένων των κλινικών μελετών σύμφωνα με την ένδειξη και την εγκεκριμένη δόση.

‡ Η κατηγορία Συχνότητας ως 'Σπάνια' προσδιορίστηκε σύμφωνα με την οδηγία της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) (αναθ. 2, Σεπτέμβριος 2009) βάσει υπολογισμού ανώτατης τιμής του 95 % του διαστήματος εμπιστοσύνης για 0 περιστατικά δεδομένου του αριθμού των ατόμων που έλαβαν θεραπεία με ARCOXIA κατά την ανάλυση των συγκεντρωτικών δεδομένων της φάσης III σύμφωνα με την δόση και την ένδειξη (n = 15.470).

§ Υπερευαισθησία περιλαμβάνει τους όρους 'αλλεργία', 'αλλεργία φαρμάκου', 'υπερευαισθησία φαρμάκου', 'υπερευαισθησία', 'υπερευαισθησία NOS', 'αντίδραση υπερευαισθησίας' και 'μη ειδική αλλεργία'.

|| Βάσει αναλύσεων μακράς διάρκειας κλινικών μελετών ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο και με ήδη εγκεκριμένο φάρμακο, οι επιλεκτικοί αναστολείς COX-2 σχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο σοβαρών θρομβωτικών αρτηριακών επεισοδίων, συμπεριλαμβανομένου του εμφράγματος μυοκαρδίου και εγκεφαλικού επεισοδίου. Η απόλυτη αύξηση κινδύνου για τέτοια επεισόδια δεν είναι πιθανό να υπερβαίνει το 1 % ανά έτος βάσει δεδομένων που υπάρχουν (όχι συχνά).

Οι ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί ως σχετιζόμενες με τη χορήγηση των ΜΣΑΦ και δεν μπορούν να αποκλειστούν για την ετορικοξίμη: νεφροτοξικότητα συμπεριλαμβανομένης της διάμεσης νεφρίτιδας, και του νεφρωσικού συνδρόμου.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Στις κλινικές μελέτες, η χορήγηση εφ' άπαξ δόσης ετορικοξίμης έως 500 mg και πολλαπλών δόσεων έως 150 mg / ημέρα για 21 ημέρες, δεν είχε ως αποτέλεσμα σημαντική τοξικότητα.

Έχουν γίνει αναφορές οξείας υπερδοσολογίας με ετορικοξίμη, παρόλο που δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στην πλειονότητα των περιπτώσεων. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν ήταν σύμφωνες με το προφίλ ασφάλειας της ετορικοξίμης (π.χ. συβάματα από το γαστρεντερικό, συβάματα από την καρδιά και τους νεφρούς).

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, απαιτείται να εφαρμοσθούν τα συνήθη υποστηρικτικά μέτρα όπως απομάκρυνση του μη απορροφηθέντος υλικού από το γαστρεντερικό, κλινική παρακολούθηση και έναρξη υποστηρικτικής θεραπείας, εάν απαιτείται.

Η ετορικοξίμη δεν απομακρύνεται με την αιμοδιύλωση και δεν είναι γνωστό εάν η ετορικοξίμη απομακρύνεται με περιτοναϊκή κάθαρση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία : Αντιφλεγμονώδη και αντιρευματικά προϊόντα , μη στεροειδή, κοξίμπες, Κωδικός ATC: M001 AH05

Μηχανισμός δράσης

Η ετορικοξίμπη, είναι ένας από του στόματος χορηγούμενος εκλεκτικός αναστολέας της κυκλοοξυγενάσης – 2 (COX-2) στο εύρος της κλινικής δοσολογίας.

Σε όλο το φάσμα φαρμακολογικών κλινικών μελετών, το ARCOXIA παρουσίασε δοσοεξαρτώμενη αναστολή της COX-2 χωρίς αναστολή της COX-1 σε δόσεις έως 150 mg ημερησίως. Η ετορικοξίμπη δεν ανέστειλε τη σύνθεση της γαστρικής προσταγλανδίνης και δεν είχε επίδραση στη λειτουργία των αιμοπεταλίων.

Η κυκλο-οξυγενάση είναι υπεύθυνη για τη σύνθεση των προσταγλανδινών. Έχουν αναγνωρισθεί δύο ισομορφές οι COX-1 και COX-2. Η COX-2 αποτελεί την ισομορφή του ενζύμου το οποίο φαίνεται να επάγεται από προφλεγμονώδη διέγερση και έχει τεκμηριωθεί ότι είναι κυρίως υπεύθυνη για τη σύνθεση των προστανοειδών, διαμεσολαβητών του πόνου, της φλεγμονής και του πυρετού. Η COX-2 εμπλέκεται επίσης στην ωορρηξία, την εμφύτευση, τη σύγκλειση του αρτηριακού πόρου, την ρύθμιση της νεφρικής λειτουργίας και σε λειτουργίες του κεντρικού νευρικού συστήματος (επαγωγή πυρετού, η αίσθηση του πόνου, και νοητική λειτουργία). Η COX-2 μπορεί επίσης να διαδραματίζει κάποιο ρόλο στην επούλωση του έλκους. Η COX-2 έχει εντοπισθεί στον άνθρωπο σε ιστούς παρακείμενους των γαστρικών ελκών, αλλά δεν έχει αποδειχθεί η σχέση της με την επούλωση του έλκους.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Αποτελεσματικότητα

Σε ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα (OA) η ετορικοξίμπη 60 mg χορηγούμενη μια φορά ημερησίως παρείχε σημαντική βελτίωση του πόνου στους ασθενείς και στις εκτιμήσεις αυτών για την πορεία της νόσου. Αυτές οι ευεργετικές επιδράσεις παρατηρήθηκαν νωρίτερα από την δεύτερη ημέρα της θεραπείας και διατηρήθηκαν έως και 52 εβδομάδες. Μελέτες με ετορικοξίμπη 30 mg μία φορά ημερησίως έδειξαν αποτελεσματικότητα ανώτερη του εικονικού φαρμάκου σε διάστημα θεραπείας έως 12 εβδομάδες (χρησιμοποιώντας παρόμοιες αξιολογήσεις όπως στις παραπάνω μελέτες). Σε μία μελέτη με κυμαινόμενη δοσολογία, η ετορικοξίμπη 60 mg έδειξε σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση από ότι τα 30 mg και για τους 3 πρωταρχικά τελικά σημεία σε διάστημα θεραπείας 6 εβδομάδων. Η δοσολογία των 30 mg δεν έχει μελετηθεί για την οστεοαρθρίτιδα των χεριών.

Σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (RA) η ετορικοξίμπη 60 mg και 90 mg μια φορά ημερησίως παρείχαν και οι δύο σημαντικές βελτιώσεις του πόνου, της φλεγμονής και της κινητικότητας. Σε μελέτες κατά τις οποίες αξιολογήθηκαν η δόση των 60 mg και 90 mg, αυτά τα ευεργετικά αποτελέσματα διατηρήθηκαν καθ' όλη την περίοδο της θεραπείας των 12 εβδομάδων. Σε μία μελέτη κατά την οποία αξιολογήθηκε η δόση των 60 mg σε σύγκριση με την δόση των 90 mg, η ετορικοξίμπη 60 mg μία φορά ημερησίως και 90 mg μία φορά ημερησίως ήταν και οι δύο περισσότερο αποτελεσματικές από ό,τι το εικονικό φάρμακο. Η δόση των 90 mg ήταν ανώτερη της δόσης των 60 mg για την Παγκόσμια Αξιολόγηση Πόνου Ασθενών (0-100mm αναλογική οπτική κλίμακα), με κατά μέσο όρο βελτίωση των -2,71 mm (95% CI: -4,98 mm, -0,45 mm).

Σε ασθενείς με συμπτώματα οξείας ουρικής αρθρίτιδας, η χορήγηση ετορικοξίμπης 120 mg μια φορά ημερησίως για περίοδο θεραπείας οκτώ ημερών ανακούφισε από τον μέτριο έως ισχυρό πόνο του ισχίου και την φλεγμονή, σε σύγκριση με την ινδομεθακίνη 50 mg τρεις φορές ημερησίως. Η ανακούφιση του πόνου παρατηρήθηκε ήδη τέσσερις ώρες μετά την έναρξη της θεραπείας.

Σε ασθενείς με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, η ετορικοξίμπη 90 mg μία φορά ημερησίως παρείχε σημαντικές βελτιώσεις του πόνου της σπονδυλικής στήλης, της φλεγμονής, της ακαμψίας και της λειτουργικότητας. Το κλινικό όφελος της ετορικοξίμπης παρατηρήθηκε νωρίτερα από την δεύτερη ημέρα, μετά την έναρξη της θεραπείας και διατηρήθηκε κατά την διάρκεια των 52-εβδομάδων της περιόδου θεραπείας. Σε μία δεύτερη μελέτη κατά την οποία αξιολογήθηκε η δόση των 60 mg σε σύγκριση με την δόση των 90 mg, η ετορικοξίμπη 60 mg ημερησίως και 90 mg ημερησίως επέδειξαν παρόμοια αποτελεσματικότητα σε σύγκριση με ναπροξένη 1000 mg ημερησίως. Μεταξύ των μη επαρκώς ανταποκριθέντων στη δόση των 60 mg ημερησίως για 6 εβδομάδες, η κλιμάκωση της δόσης σε 90 mg μία φορά ημερησίως βελτίωσε το σκορ έντασης πόνου της σπονδυλικής στήλης (0 -100mm

αναλογική οπτική κλίμακα) σε σύγκριση με την συνέχιση της δόσης των 60 mg ημερησίως, με κατά μέσο όρο βελτίωση των -2,70 mm (95 % CI: -4,88 mm, -0,52 mm).

Σε μία κλινική μελέτη σχετικά με την αξιολόγηση μετεγχειρητικού οδοντιατρικού πόνου, η ετορικοξίμη 90 mg χορηγήθηκε μία φορά ημερησίως έως τρεις ημέρες. Στην υποομάδα των ασθενών με μέτριο πόνο κατά την έναρξη, η ετορικοξίμη 90 mg παρείχε παρόμοια αναλγητική επίδραση με αυτή της ιβουπροφαίνης 600 mg (16,11 έναντι 16,39· $P = 0,722$) και μεγαλύτερη από της παρακεταμόλης/ κωδεΐνης 600 mg/60 mg (11,00· $P < 0,001$) και εικονικού φαρμάκου (6,84· $P < 0,001$) όπως μετρήθηκε με τη συνολική ανακούφιση του πόνου κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 ωρών (TOPAR6). Το ποσοστό των ασθενών που ανέφεραν τη χρήση θεραπείας διάσωσης εντός των πρώτων 24 ωρών της δοσολογίας ήταν 40,8 % για την ετορικοξίμη 90 mg, 25,5 % για την ιβουπροφαίνη 600 mg Q6h, και 46,7 % για παρακεταμόλη/ κωδεΐνη 600 mg/60 mg Q6h σε σύγκριση με 76,2 % για το εικονικό φάρμακο. Στην μελέτη αυτή ο διάμεσος χρόνος έναρξης της επίδρασης της ετορικοξίμης 90 mg (αντιληπτή ανακούφιση του πόνου), ήταν 28 λεπτά μετά τη χορήγηση της δόσης.

Ασφάλεια

Πρόγραμμα της μακράς διάρκειας πολυεθνικής μελέτης (MEDAL) με ετορικοξίμη και δικλοφενάκη για την αρθρίτιδα.

Το πρόγραμμα της μελέτης MEDAL ήταν ένα πρόγραμμα προοπτικά σχεδιασμένο για τα αποτελέσματα ασφάλειας του καρδιαγγειακού με συγκεντρωτικά στοιχεία από τρεις τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με ενεργό συγκριτικό παράγοντα μελέτες, τη μελέτη MEDAL, και τις μελέτες EDGE II και EDGE.

Η μελέτη MEDAL ήταν μία μελέτη με τελικό σημείο τις καρδιαγγειακές εκβάσεις, που διεξήχθη σε 17.804 ασθενείς με ΟΑ και 5.700 ασθενείς με ΡΑ που έλαβαν ετορικοξίμη 60 mg ημερησίως (ΟΑ) ή 90 mg ημερησίως (ΟΑ και ΡΑ) ή δικλοφενάκη 150 mg ημερησίως για ένα μέσο διάστημα διάρκειας 20,3 μηνών (μέγιστο 42,3 μήνες, διάμεσο 21,3 μήνες). Στη μελέτη αυτή, καταγράφηκαν μόνο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και διακοπές χορήγησης λόγω οποιωνδήποτε ανεπιθύμητων ενεργειών.

Οι μελέτες EDGE και EDGE II συνέκριναν την ανεκτικότητα από το γαστρεντερικό με ετορικοξίμη έναντι δικλοφενάκης. Η μελέτη EDGE συμπεριέλαβε 7.111 ασθενείς με ΟΑ που έλαβαν μία δόση ετορικοξίμης 90 mg ημερησίως (1,5 φορές τη συνιστώμενη δόση για ΟΑ) ή δικλοφενάκη 150 mg ημερησίως για ένα μέσο διάστημα 9,1 μηνών (μέγιστο 16,6 μήνες, διάμεσο 11,4 μήνες). Η μελέτη EDGE II συμπεριέλαβε 4086 ασθενείς με ΡΑ που έλαβαν ετορικοξίμη 90 mg ημερησίως ή δικλοφενάκη 150 mg ημερησίως για ένα μέσο διάστημα 19,2 μηνών (μέγιστο 33,1 μήνες, διάμεσο 24 μήνες).

Σε ένα πρόγραμμα συγκεντρωτικών στοιχείων της μελέτης MEDAL, 34.701 ασθενείς με ΟΑ ή ΡΑ, έλαβαν θεραπεία για ένα μέσο διάστημα διάρκειας 17,9 μήνες (μέγιστο 42,3 μήνες, διάμεσο 16,3 μήνες), περίπου με 12.800 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για περισσότερο από 24 μήνες

Οι ασθενείς που εντάχθηκαν στο πρόγραμμα είχαν κατά την έναρξη μεγάλο εύρος καρδιαγγειακών και γαστρεντερικών παραγόντων κινδύνου. Οι ασθενείς με πρόσφατο ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου, παράκαμψης στεφανιαίας αρτηρίας με μόσχευμα ή διαδερμικής παρέμβασης της στεφανιαίας εντός 6 μηνών πριν την εισαγωγή στη μελέτη, αποκλείστηκαν. Η χρήση γαστροπροστατευτικών σκευασμάτων και χαμηλών δόσεων ασπιρίνης επετράπη κατά τις μελέτες αυτές.

Συνολική ασφάλεια:

Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά μεταξύ ετορικοξίμης και δικλοφενάκης ως προς το ποσοστό των καρδιαγγειακών θρομβωτικών επεισοδίων. Ανεπιθύμητες ενέργειες από την καρδιά και τους νεφρούς παρατηρήθηκαν πολύ συχνότερα με την ετορικοξίμη από ότι με τη δικλοφενάκη, και αυτό το αποτέλεσμα ήταν δοσοεξαρτώμενο (βλέπε τα συγκεκριμένα αποτελέσματα παρακάτω). Ανεπιθύμητες ενέργειες του γαστρεντερικού και ήπατος παρατηρήθηκαν σημαντικά συχνότερα με δικλοφενάκη από ό,τι με ετορικοξίμη. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών στη μελέτη EDGE και EDGE II και των ανεπιθύμητων ενεργειών που θεωρήθηκαν σοβαρές ή οδήγησαν σε διακοπή κατά τη μελέτη MEDAL ήταν μεγαλύτερη με την ετορικοξίμη από ότι με τη δικλοφενάκη.

Αποτελέσματα ασφάλειας από το καρδιαγγειακό:

Το ποσοστό των επιβεβαιωμένων θρομβωτικών καρδιαγγειακών σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών (που αποτελούνται από καρδιακά, αγγειοεγκεφαλικά, και επεισόδια των περιφερικών αγγείων) ήταν συγκρίσιμο μεταξύ της ετορικοξίμης και της δικλοφενάκης και τα στοιχεία συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα. Δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στα ποσοστά θρομβωτικών επεισοδίων μεταξύ της ετορικοξίμης και της δικλοφενάκης μεταξύ όλων των υποομάδων που έχουν αναλυθεί, συμπεριλαμβανομένων κατηγοριών ασθενών καθ' όλο το εύρος του καρδιαγγειακού κινδύνου κατά την έναρξη. Όταν αξιολογήθηκαν ξεχωριστά, ο σχετικός κίνδυνος επιβεβαιωμένων θρομβωτικών καρδιαγγειακών σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών με ετορικοξίμη 60 mg και 90 mg σε σύγκριση με δικλοφενάκη 150 mg ήταν παρόμοιος.

Πίνακας 2: Συχνότητα των Επιβεβαιωμένων Θρομβωτικών Καρδιαγγειακών Συμβαμάτων (Συγκεντρωτικά στοιχεία του προγράμματος της μελέτης MEDAL)			
	Ετορικοξίμη (N=16.819) 25.836 Ασθενείς-έτη	Δικλοφενάκη (N= 16.483) 24.766 Ασθενείς-έτη	Σύγκριση μεταξύ των θεραπειών
	Συχνότητα[†] (95%CI)	Συχνότητα[†] (95%CI)	Σχετικός κίνδυνος (95%CI)
Επιβεβαιωμένα Θρομβωτικά Καρδιαγγειακά Σοβαρά Συμβάματα			
Βάσει πρωτοκόλλου	1,24 (1,11, 1,38)	1,30 (1,17, 1,45)	0,95 (0,81, 1,11)
Πρόθεση για θεραπεία	1,25 (1,14, 1,36)	1,19 (1,08, 1,30)	1,05 (0,93, 1,19)
Επιβεβαιωμένα Καρδιακά Συμβάματα			
Βάσει πρωτοκόλλου	0,71 (0,61, 0,82)	0,78 (0,68, 0,90)	0,90 (0,74, 1,10)
Πρόθεση για θεραπεία	0,69 (0,61, 0,78)	0,70 (0,62, 0,79)	0,99 (0,84, 1,17)
Επιβεβαιωμένα Αγγειοεγκεφαλικά Συμβάματα			
Βάσει πρωτοκόλλου	0,34 (0,28, 0,42)	0,32 (0,25, 0,40)	1,08 (0,80, 1,46)
Πρόθεση για θεραπεία	0,33 (0,28, 0,39)	0,29 (0,24, 0,35)	1,12 (0,87, 1,44)
Επιβεβαιωμένα Συμβάματα των Περιφερικών Αγγείων			
Βάσει πρωτοκόλλου	0,20 (0,15, 0,27)	0,22 (0,17, 0,29)	0,92 (0,63, 1,35)
Πρόθεση για θεραπεία	0,24 (0,20, 0,30)	0,23 (0,18, 0,28)	1,08 (0,81, 1,44)
[†] Επεισόδια ανά 100 ασθενείς-έτη, CI = διάστημα εμπιστοσύνης N= συνολικός αριθμός ασθενών που συμπεριελήφθησαν στον Βάσει-πρωτοκόλλου πληθυσμό . Βάσει πρωτοκόλλου: όλα τα συμβάματα της θεραπείας κατά τη μελέτη ή μέσα σε 14 ημέρες μετά την διακοπή (εξαιρέθηκαν: ασθενείς που έλαβαν < 75 % του φαρμάκου της μελέτης, ΜΣΑΦ > 10 % του χρόνου). Πρόθεση για θεραπεία: όλα τα επιβεβαιωμένα συμβάματα ως το τέλος της μελέτης (συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που εκτέθηκαν δυνητικά σε παρεμβάσεις μη σχετιζόμενες με τη μελέτη, μετά τη διακοπή του φαρμάκου της μελέτης). Συνολικός αριθμός τυχαιοποιημένων ασθενών, n = 17.412 με ετορικοξίμη και 17.289 με δικλοφενάκη.			

Η θνησιμότητα λόγω καρδιαγγειακών συμβαμάτων, καθώς και η συνολική θνησιμότητα, ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων με ετορικοξίμη και δικλοφενάκη.

Συμβάματα από καρδιά, νεφρούς:

Περίπου 50 % των ασθενών που εντάχθηκαν στη μελέτη MEDAL είχαν ιστορικό υπέρτασης κατά την έναρξη της θεραπείας. Στη μελέτη, η συχνότητα διακοπής της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με την υπέρταση ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη με την ετορικοξίμη από ό,τι με τη δικλοφενάκη. Η συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (διακοπές και σοβαρά συμβάματα) εμφανίσθηκαν με τα ίδια ποσοστά με ετορικοξίμη 60 mg σε σύγκριση με δικλοφενάκη 150 mg αλλά ήταν μεγαλύτερη για την ετορικοξίμη 90 mg σε σύγκριση με την δικλοφενάκη 150 mg (στατιστικά σημαντική για την ετορικοξίμη 90 mg σε σύγκριση με την δικλοφενάκη για την κοόρτη της OA στη MEDAL), Η συχνότητα επιβεβαιωμένων ανεπιθύμητων ενεργειών συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (επεισόδια που ήταν σοβαρά και κατέληξαν σε νοσηλεία ή σε επίσκεψη σε τμήμα επειγόντων) δεν ήταν σημαντικά μεγαλύτερη με ετορικοξίμη από ό,τι με δικλοφενάκη 150 mg και αυτό το αποτέλεσμα ήταν δοσοεξαρτώμενο. Η συχνότητα διακοπής λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με οίδημα ήταν μεγαλύτερη με ετορικοξίμη από ό,τι με δικλοφενάκη 150 mg και αυτό το αποτέλεσμα ήταν δοσοεξαρτώμενο (στατιστικά σημαντικό για την ετορικοξίμη 90 mg αλλά όχι για την ετορικοξίμη 60 mg).

Τα αποτελέσματα σχετικά με καρδιά και νεφρούς των μελετών EDGE και EDGE II ήταν σύμφωνα με αυτά που αναφέρθηκαν στη μελέτη MEDAL.

Στα ξεχωριστά προγράμματα της μελέτης MEDAL με ετορικοξίμη (60 mg ή 90 mg) η απόλυτη συχνότητα διακοπής σε οποιαδήποτε ομάδα θεραπείας ήταν ως 2,6 % για υπέρταση, ως 1,9 % για οίδημα, και ως 1,1 % για συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, με μεγαλύτερη συχνότητα διακοπής που παρατηρήθηκε με ετορικοξίμη 90 mg από ό,τι με ετορικοξίμη 60 mg.

Αποτελέσματα ανεκτικότητας από το γαστρεντερικό του προγράμματος της μελέτης MEDAL: Παρατηρήθηκε σημαντικά μικρότερη συχνότητα διακοπής της θεραπείας για οποιαδήποτε κλινική ανεπιθύμητη ενέργεια από το γαστρεντερικό (π.χ. δυσπεψία, κοιλιακό άλγος, έλκος) με ετορικοξίμη από ό,τι με δικλοφενάκη στα πλαίσια καθεμίας των τριών μελετών του προγράμματος MEDAL. Οι συχνότητες διακοπής της θεραπείας λόγω κλινικών ανεπιθύμητων ενεργειών από το γαστρεντερικό ανά εκατό ασθενείς-έτη καθ' όλη τη διάρκεια τη μελέτης ήταν ως ακολούθως: 3,23 με ετορικοξίμη και 4,96 με δικλοφενάκη στη μελέτη MEDAL· 9,12 με ετορικοξίμη και 12,28 με δικλοφενάκη στη μελέτη EDGE και 3,71 με ετορικοξίμη και 4,81 με δικλοφενάκη στη μελέτη EDGE II.

Αποτελέσματα ασφάλειας από το γαστρεντερικό της μελέτης MEDAL:

Συνολικά τα επεισόδια του ανώτερου γαστρεντερικού προσδιορίστηκαν ως διατρήσεις, έλκη και αιμορραγίες. Η υποομάδα των συνολικών επεισοδίων του ανώτερου γαστρεντερικού που θεωρήθηκαν επιπλεγμένα συμπεριελάμβανε διατρήσεις, αποφράξεις και επιπλεγμένες αιμορραγίες· η υποομάδα των συνολικών επεισοδίων του ανώτερου γαστρεντερικού που θεωρήθηκε χωρίς επιπλοκές συμπεριελάμβανε αιμορραγίες χωρίς επιπλοκές και έλκη χωρίς επιπλοκές. Παρατηρήθηκε σημαντικά μικρότερο ποσοστό συμβαμάτων του ανώτερου γαστρεντερικού με ετορικοξίμη από ό,τι με δικλοφενάκη. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ ετορικοξίμης και δικλοφενάκης στη συχνότητα των επιπλεγμένων επεισοδίων. Για την υποομάδα με επεισόδια αιμορραγίας του ανώτερου γαστρεντερικού (συνδυασμού επιπλεγμένων και χωρίς επιπλοκές), δεν υπήρξε σημαντική διαφορά μεταξύ ετορικοξίμης και δικλοφενάκης. Το όφελος από το ανώτερο γαστρεντερικό με ετορικοξίμη σε σύγκριση με δικλοφενάκη δεν ήταν στατιστικά σημαντικό σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα μικρές δόσεις ασπιρίνης (περίπου 33 % των ασθενών).

Τα ποσοστά ανά εκατό ασθενείς-έτη των επιβεβαιωμένων επιπλεγμένων και μη επιπλεγμένων κλινικών επεισοδίων του ανώτερου γαστρεντερικού (διατρήσεις, έλκη, και αιμορραγίες, ΔΕΑ) ήταν 0,67 (95 % CI 0,57, 0,77) με ετορικοξίμη και 0,97 (95 % CI 0,85, 1,10) με δικλοφενάκη, καταλήγοντας σε ένα σχετικό κίνδυνο του 0,69 (95 % CI 0,57, 0,83).

Το ποσοστό των επιβεβαιωμένων επεισοδίων του ανώτερου γαστρεντερικού σε ηλικιωμένους ασθενείς αξιολογήθηκε και η μεγαλύτερη μείωση παρατηρήθηκε σε ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών (1,35 [95 % CI 0,94, 1,87] έναντι 2,78 [95 % CI 2,14, 3,56] επεισόδια ανά εκατό ασθενείς-έτη για την ετορικοξίμη και δικλοφενάκη αντίστοιχα).

Τα ποσοστά των επιβεβαιωμένων κλινικών επεισοδίων του κατώτερου γαστρεντερικού (διάτρηση, απόφραξη ή αιμορραγία του λεπτού ή του παχέος εντέρου (ΔΑΑ)) δεν ήταν σημαντικά διαφορετικά μεταξύ ετορικοξίμπης και δικλοφενάκης.

Αποτελέσματα ασφάλειας σχετικά με το ήπαρ του προγράμματος της μελέτης MEDAL:

Η ετορικοξίμπη έχει συσχετισθεί με ένα στατιστικά σημαντικά μικρότερο ποσοστό διακοπών λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με το ήπαρ από ό,τι η δικλοφενάκη. Στα συγκεντρωτικά στοιχεία του προγράμματος της μελέτης MEDAL, 0,3 % των ασθενών με ετορικοξίμπη και 2,7 % των ασθενών με δικλοφενάκη διέκοψαν λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με το ήπαρ. Το ποσοστό ανά εκατό ασθενείς-έτη ήταν 0,22 με ετορικοξίμπη και 1,84 με δικλοφενάκη (p-value ήταν < 0,001 με ετορικοξίμπη έναντι δικλοφενάκης). Ωστόσο, οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από το ήπαρ στο πρόγραμμα της μελέτης MEDAL δεν ήταν σοβαρές.

Επιπρόσθετα στοιχεία ασφάλειας Θρομβωτικών Καρδιαγγειακών επεισοδίων

Σε κλινικές μελέτες εκτός του προγράμματος της μελέτης MEDAL περίπου 3.100 ασθενείς έλαβαν ετορικοξίμπη ≥ 60 mg ημερησίως για 12 εβδομάδες ή και περισσότερο. Δεν παρατηρήθηκε διακριτή διαφορά στο ποσοστό των επιβεβαιωμένων καρδιαγγειακών θρομβωτικών ανεπιθύμητων ενεργειών ανάμεσα στους ασθενείς που λάμβαναν ετορικοξίμπη ≥ 60 mg, placebo, ή ΜΣΑΦ εκτός ναπροξένης. Παρόλα αυτά το ποσοστό αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν υψηλότερο σε ασθενείς που λάμβαναν ετορικοξίμπη σε σύγκριση με αυτούς που λάμβαναν ναπροξένη 500 mg δύο φορές ημερησίως. Η διαφορά στην αντιαιμοπεταλιακή δράση μεταξύ ορισμένων ΜΣΑΦ που αναστέλλουν την COX-1 και των αναστολέων της COX-2 μπορεί να είναι κλινικά σημαντική για τους ασθενείς με κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Οι εκλεκτικοί αναστολείς COX-2 μειώνουν το σχηματισμό της συστηματικής (και για αυτό το λόγο πιθανώς και ενδοθηλιακής) προστακυκλίνης χωρίς να επηρεάζουν τη θρομβοξάνη των αιμοπεταλίων. Δεν έχει τεκμηριωθεί η κλινική σημασία των παρατηρήσεων αυτών.

Επιπρόσθετα στοιχεία ασφάλειας του γαστρεντερικού

Σε δύο διπλά τυφλές μελέτες ενδοσκόπησης διάρκειας 12 εβδομάδων, η συνολική συχνότητα γαστροδωδεκαδακτυλικών εξελκώσεων ήταν σημαντικά χαμηλότερη στους ασθενείς που λάμβαναν ετορικοξίμπη 120 mg μια φορά ημερησίως σε σύγκριση με τους ασθενείς που λάμβαναν είτε ναπροξένη 500 mg δύο φορές την ημέρα ή ιβουπροφένη 800 mg τρεις φορές ημερησίως. Στην ομάδα της ετορικοξίμπης η συχνότητα εμφάνισης των εξελκώσεων ήταν μεγαλύτερη σε σύγκριση με το placebo.

Μελέτη σε ηλικιωμένους σχετικά με την νεφρική λειτουργία

Σε μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, παράλληλων ομάδων μελέτη αξιολογήθηκαν οι επιδράσεις της θεραπείας 15 ημερών με ετορικοξίμπη (90 mg), σελεκοξίμπη (200 mg bid), ναπροξένη (500 mg bid) και placebo σχετικά με την αποβολή νατρίου στα ούρα, την αρτηριακή πίεση, και άλλες παραμέτρους της νεφρικής λειτουργίας σε άτομα ηλικίας 60 ως 85 ετών, που ήταν σε διαιτητική λήψη νατρίου 200-mEq/ ημερησίως. Η ετορικοξίμπη, σελεκοξίμπη, και ναπροξένη είχαν παρόμοιες επιδράσεις στην αποβολή νατρίου μέσω των ούρων, κατά το διάστημα των 2 εβδομάδων θεραπείας. Όλοι οι δραστικοί παράγοντες που συγκρίθηκαν, έδειξαν μία αύξηση σε σύγκριση με το placebo ως προς τη συστολική αρτηριακή πίεση. Ωστόσο, η ετορικοξίμπη σχετίστηκε με στατιστικά σημαντική αύξηση κατά την ημέρα 14, συγκρινόμενη με τη σελεκοξίμπη και τη ναπροξένη (μέση μεταβολή σε σύγκριση με την αρχική τιμή για τη συστολική αρτηριακή πίεση: ετορικοξίμπη 7,7 mmHg, σελεκοξίμπη 2,4 mmHg, ναπροξένη 3,6 mmHg).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η ετορικοξίμπη μετά από χορήγηση από το στόμα απορροφάται καλά. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι περίπου 100 %. Μετά από δόση 120 mg εφάπαξ ημερησίως σε σταθεροποιημένη κατάσταση, η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (μέση γεωμετρική $C_{max} = 3.6 \mu\text{g/mL}$) παρατηρήθηκε σε 1 ώρα περίπου (T_{max}) μετά τη χορήγηση σε ενήλικες εν νηστεία. Η γεωμετρική μέση περιοχή κάτω από την καμπύλη ($AUC_{0-24\text{hr}}$) ήταν $37.8 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$. Η φαρμακοκινητική της ετορικοξίμπης είναι γραμμική καθ' όλο το εύρος της κλινικής δοσολογίας.

Η συγχορήγηση με τροφή (γεύμα με υψηλά λιπαρά) δεν είχε επίδραση στο ποσοστό απορρόφησης της ετορικοξίμπης μετά από χορήγηση δόσης 120 mg. Ο ρυθμός απορρόφησης επηρεάστηκε με αποτέλεσμα να μειωθεί η C_{max} κατά 36 % και να αυξηθεί η T_{max} κατά 2 ώρες. Αυτά τα στοιχεία θεωρείται ότι δεν είναι κλινικά σημαντικά. Στις κλινικές μελέτες η ετορικοξίμπη χορηγήθηκε χωρίς να ληφθεί υπόψη η λήψη τροφής.

Κατανομή

Η ετορικοξίμπη δεσμεύεται από τις πρωτεΐνες του πλάσματος σε ποσοστό 92 % περίπου σε συγκεντρώσεις 0,05 έως $5 \mu\text{g/mL}$. Ο όγκος κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση (V_{dss}) στον άνθρωπο είναι 120 L περίπου.

Η ετορικοξίμπη διαπερνά τον πλακούντα στους αρουραίους και τα κουνέλια και τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό στους αρουραίους.

Βιομετασχηματισμός

Η ετορικοξίμπη μεταβολίζεται εκτεταμένα με περίπου < 1 % της δόσης να ανακτάται στα ούρα ως αμετάβλητο φάρμακο. Η κύρια μεταβολική οδός ώσπου να παραχθεί το 6'-υδροξυμεθυλο- παράγωγο, καταλύεται μέσω των ενζύμων CYP. Το CYP3A4 φαίνεται να εμπλέκεται στον μεταβολισμό της ετορικοξίμπης *in vivo*. Μελέτες *in vitro* υποδεικνύουν ότι το CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 και το CYP2C19 μπορούν επίσης να συμμετέχουν ως καταλύτες στην κύρια μεταβολική οδό, όμως δεν έχει μελετηθεί *in vivo* η ποσοτική αναλογία.

Στον άνθρωπο έχουν εντοπισθεί πέντε μεταβολίτες. Ο κύριος μεταβολίτης είναι το παράγωγο του 6'-καρβοξυλικού οξέος της ετορικοξίμπης, που παράγεται από την περαιτέρω οξείδωση του 6'-υδροξυμεθυλο παραγώγου. Οι κύριοι αυτοί μεταβολίτες είτε δεν έχουν καμιά δραστηριότητα ή έχουν μόνο ασθενή δράση ως αναστολείς της COX-2. Κανένας από αυτούς τους μεταβολίτες δεν αναστέλλει την COX-1.

Αποβολή

Μετά από χορήγηση από το στόμα μίας εφάπαξ ενδοφλέβιας ραδιοσημασμένης δόσης 25 mg ετορικοξίμπης σε υγιά άτομα, 70 % της ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα ούρα και 20 % στα κόπρανα, κατά το πλείστον ως μεταβολίτες. Λιγότερο από 2 % ανακτήθηκε ως αμετάβλητο φάρμακο.

Η απομάκρυνση της ετορικοξίμπης γίνεται σχεδόν αποκλειστικά μέσω του μεταβολισμού, ακολουθούμενη από νεφρική απέκκριση. Οι συγκεντρώσεις της ετορικοξίμπης σε σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνονται εντός επτά ημερών, με εφάπαξ ημερήσια χορήγηση 120 mg, με ρυθμό συσσώρευσης περίπου 2, που αντιστοιχεί σε χρόνο ημίσειας ζωής 22 ώρες περίπου. Η κάθαρση στο πλάσμα μετά από μία ενδοφλέβια χορήγηση 25 mg, υπολογίζεται ότι είναι περίπου 50 mL/min .

Χαρακτηριστικά σε Ασθενείς

Ηλικιωμένοι ασθενείς: Η φαρμακοκινητική του φαρμάκου στους ηλικιωμένους ασθενείς (65 ετών και άνω) είναι παρόμοια με αυτή σε νεότερους ασθενείς.

Φύλο: Η φαρμακοκινητική της ετορικοξίμπης είναι παρόμοια σε άνδρες και γυναίκες.

Ηπατική δυσλειτουργία: Οι ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία Child-Pugh 5-6) στους οποίους χορηγήθηκε εφ' άπαξ δόση ετορικοξίμπης 60 mg ημερησίως, είχαν περίπου 16% υψηλότερη μέση τιμή AUC σε σχέση με αυτή των υγιών ατόμων στα οποία χορηγήθηκε η ίδια δόση. Ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία Child-Pugh 7-9) στους οποίους χορηγήθηκε ετορικοξίμπη 60 mg **κάθε δεύτερη ημέρα**, είχαν παρόμοια μέση τιμή της AUC με εκείνη των υγιών ατόμων στα οποία χορηγήθηκε 60mg ετορικοξίμπη μία φορά ημερησίως. Η ετορικοξίμπη 30 mg **άπαξ** ημερησίως δεν έχει μελετηθεί σε αυτό τον πληθυσμό. Δεν υπάρχουν κλινικά ή φαρμακοκινητικά δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία Child-Pugh ≥ 10) (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.3).

Νεφρική δυσλειτουργία: Η φαρμακοκινητική εφ' άπαξ δόσης 120 mg ετορικοξίμπης σε ασθενείς με μέτρια ως σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια και ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου, που υποβάλλονται σε αιμοδιύλωση, δεν ήταν σημαντικά διαφορετική από αυτή σε υγιή άτομα. Η συμβολή της αιμοδιύλωσης στην απομάκρυνση (κάθαρση διάλυσης περίπου 50 mL/min) ήταν αμελητέα (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

Παιδιατρικοί ασθενείς: Δεν έχει μελετηθεί η φαρμακοκινητική της ετορικοξίμπης σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας < 12 ετών).

Σε μία μελέτη φαρμακοκινητικής (n=16) που διεξήχθη σε έφηβους (ηλικίας 12 έως 17 ετών) η φαρμακοκινητική στους έφηβους βάρους 40 ως 60 kg, που τους χορηγήθηκε ετορικοξίμπη 60 mg μία φορά ημερησίως και στους έφηβους βάρους > 60 kg, που τους χορηγήθηκε ετορικοξίμπη 90 mg μία φορά ημερησίως, ήταν παρόμοια με την φαρμακοκινητική στους ενήλικες, στους οποίους χορηγήθηκαν 90 mg ημερησίως. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ετορικοξίμπης σε παιδιατρικούς ασθενείς δεν έχει τεκμηριωθεί (βλέπε παράγραφο 4.2).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε προκλινικές μελέτες, αποδείχθηκε ότι η ετορικοξίμπη δεν είναι γενοτοξική. Η ετορικοξίμπη δεν ήταν καρκινογόνος στα ποντίκια. Οι αρουραίοι παρουσίασαν ηπατοκυτταρικό και θυλακιδώδες κυτταρικό αδένωμα του θυρεοειδούς σε δόσεις > 2 φορές την ημερήσια ανθρώπινη δόση [90 mg], με βάση τη συστηματική έκθεση, όταν χορηγήθηκε περίπου για δύο χρόνια. Ηπατοκυτταρικά και θυλακιδώδη αδενώματα του θυρεοειδούς που παρατηρήθηκαν στους αρουραίους, θεωρούνται ότι είναι το αποτέλεσμα ενός ειδικού μηχανισμού στους αρουραίους που σχετίζεται με την επαγωγή του ηπατικού ενζύμου CYP. Η ετορικοξίμπη δεν έδειξε ότι προκαλεί επαγωγή του ηπατικού ενζυμικού συστήματος CYP3A στον άνθρωπο.

Στους αρουραίους, η τοξικότητα της ετορικοξίμπης στο γαστρεντερικό αυξήθηκε με τη δόση και το χρόνο έκθεσης. Σε μια 14 εβδομάδων μελέτη τοξικότητας, η ετορικοξίμπη προκάλεσε γαστρεντερικά έλκη σε έκθεση μεγαλύτερη από την ανθρώπινη στη θεραπευτική δόση. Σε μελέτες τοξικότητας 53 και 106 εβδομάδων, παρατηρήθηκαν επίσης γαστρεντερικά έλκη σε έκθεση συγκρίσιμη της ανθρώπινης στη θεραπευτική δόση. Σε υψηλά επίπεδα έκθεσης έχουν παρουσιασθεί νεφρικές και γαστρεντερικές ανωμαλίες στους σκύλους.

Η ετορικοξίμπη δεν ήταν τερατογόνος σε μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας, που διεξήχθησαν σε αρουραίους με 15 mg/kg/ημέρα (αυτό αντιστοιχεί περίπου σε 1.5 φορές στην ημερήσια ανθρώπινη δόση [90 mg] βάσει της συστηματικής έκθεσης). Στα κουνέλια, παρατηρήθηκε μια σχετιζόμενη με τη θεραπεία εμφάνιση καρδιαγγειακών δυσμορφιών σε επίπεδα έκθεσης, που είναι μικρότερα από ό,τι της κλινικής έκθεσης της ημερήσιας ανθρώπινης δόσης (90 mg). Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκαν εξωτερικές ή σκελετικές εμβρυϊκές δυσμορφίες σχετιζόμενες με την θεραπεία. Στους αρουραίους και στα κουνέλια υπήρξε μία δόσοεξαρτώμενη αύξηση αποβολών μετά την σύλληψη σε εκθέσεις μεγαλύτερες ή ίσες με 1,5 φορές της ανθρώπινης έκθεσης (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.6).

Η ετορικοξίμπη εκκρίνεται στο γάλα των αρουραίων που θηλάζουν σε συγκεντρώσεις περίπου διπλάσιες από αυτές στο πλάσμα. Υπήρξε μείωση στο σωματικό βάρος των νεογνών μετά από την έκθεση αυτών στο γάλα της μητέρας που ελάμβανε ετορικοξίμπη κατά τη διάρκεια της γαλουχίας.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας:

Όξινο φωσφορικό ασβέστιο (άνυδρο)
Νατριούχος διασταυρούμενη καρμελλόζη
Στεατικό μαγνήσιο
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Επικάλυψη δισκίου:

Καρναουβικός κηρός
Μονοϋδρική λακτόζη
Υπρομελλόζη
Διοξειδίο τιτανίου (E-171)
Τριακετίνη
Τα δισκία 30-, 60- και 120-mg επίσης περιέχουν λάκα ινδικοκαρμίνης (E132), και κίτρινο οξείδιο σιδήρου (E172).

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φιάλες: Να φυλάσσεται ο περιέκτης ερμητικά κλειστός για να προφυλάσσεται από την υγρασία..

Blister: Να φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία για να προφυλάσσεται από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

30mg

Κυψέλες Aluminum/aluminium σε συσκευασίες που περιέχουν 2, 7, 14, 20, 28, 49, 98 δισκία ή πολλαπλές συσκευασίες που περιέχουν 98 (2 συσκευασίες των 49) δισκία.

60 mg

Κυψέλες Aluminum/aluminium σε συσκευασίες που περιέχουν 2, 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 98, 100 δισκία ή πολλαπλές συσκευασίες που περιέχουν 98 (2 συσκευασίες των 49) δισκία.

90 και 120 mg

Κυψέλες Aluminum/aluminium σε συσκευασίες που περιέχουν 2, 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 100 δισκία ή πολλαπλές συσκευασίες που περιέχουν 98 (2 συσκευασίες των 49) δισκία.

60, 90 και 120 mg

Κυψέλες Aluminum/aluminium (unit dose) σε συσκευασίες των 5, 50 ή 100 δισκίων.

Λευκές, στρογγυλές φιάλες HDPE με πόμα πολυπροπυλενίου, που περιέχουν 30 δισκία και 2 περιέκτες με 1 g αποξηραντικού ή 90 δισκία και ένα περιέκτη με 1 g αποξηραντικού.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

BIANEE A.E

Οδός Τατοΐου

18ο χλμ. Εθνικής οδού Αθηνών - Λαμίας

146 71 Νέα Ερυθραία

Τηλ: 210 8009.111

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ARCOXIA 30 mg : 71850/26-11-2018

ARCOXIA 60 mg : 71847/26-11-2018

ARCOXIA 90 mg : 71848/26-11-2018

ARCOXIA 120 mg : 71849/26-11-2018

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

ARCOXIA 30 mg : 20-3-2008

ARCOXIA 60 mg : 10-9-2002

ARCOXIA 90 mg : 10-9-2002

ARCOXIA 120 mg: 10-9-2002

Ημερομηνία ανανέωσης:

ARCOXIA 30 mg : 26-11-2018

ARCOXIA 60 mg : 26-11-2018

ARCOXIA 90 mg : 26-11-2018

ARCOXIA 120 mg: 26-11-2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ