



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
Μεσογείων 284, 155 62 Χολαργός

ΑΘΗΝΑ, 1-3-2006
ΑΡ. ΠΡΩΤ.: 13988

Δ/νση Διοικητικών Υπηρεσιών Ελέγχου Προϊόντων
Πληροφορίες: Δ. ΓΕΩΡΓΙΟΥ
Τηλέφωνο: 210-6507200

Σ.Φ.Ε.Ε.
Αρ. Πρωτ.: 4250
Ημερομ.: 21.3.06

ΕΓΚΥΚΛΙΟΣ - ΑΠΟΦΑΣΗ

ΘΕΜΑ: Καθορισμός Περίληψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος και Φύλλο Οδηγιών για το Χρήστη φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων που περιέχουν δραστικό συστατικό **ETORICOXIB**, Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία **60mg/TAB**, **90mg/TAB** & **120mg/TAB**.

Έχοντες υπόψη:

- Τις διατάξεις του άρθρου 8 της κοινής Υπουργικής Απόφασης Α6/9392/91 "Περί εναρμόνισης της Ελληνικής Νομοθεσίας με την αντίστοιχη Κοινοτική στον τομέα της κυκλοφορίας των φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων",
- Την υπ' αριθμ.: 2044/13-1-2005 Απόφαση Προέδρου ΔΣ/ΕΟΦ (ΦΕΚ.75/24-1-2005) "Περί μεταβίβασης αρμοδιοτήτων στους Διευθυντές του ΕΟΦ",
- Τη Γνωμάτευση του Επιστημονικού Συμβουλίου Εγκρίσεων αρ. Φ-22/26-1-2006 Διαδικασία Διαιτησίας – C(2005) 4731/28-11-2005

Α Π Ο Φ Α Σ Ι Ζ Ο Υ Μ Ε

- A)** Η Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων που περιέχουν δραστικό συστατικό **ETORICOXIB**, ορίζεται ως εξής:

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Δισκία ETORICOXIB 60 mg Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο Δισκία
Δισκία ETORICOXIB 90 mg Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο Δισκία
Δισκία ETORICOXIB 120 mg Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο Δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 60, 90 ή 120 mg ετορικοξίμπη.
Για τα έκδοχα, βλέπε λήμμα 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο/δισκίο.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Για την ανακούφιση από τα συμπτώματα της οστεοαρθρίτιδας, της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, του άλγους και των συμπτωμάτων της φλεγμονής που σχετίζονται με την οξεία ουρική αρθρίτιδα.

Η απόφαση για τη συνταγογράφηση ενός εκλεκτικού αναστολέα COX-2 πρέπει να στηρίζεται στην εκτίμηση του συνολικού κινδύνου για κάθε ασθενή ξεχωριστά (βλέπε λήμματα 4.3, 4.4).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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

Οστεοαρθρίτιδα

Η συνιστώμενη δόση είναι 60 mg άπαξ ημερησίως.

Ρευματοειδής Αρθρίτιδα

Η συνιστώμενη δόση είναι 90 mg άπαξ ημερησίως.

Οξεία Ουρική Αρθρίτιδα

Η συνιστώμενη δόση είναι 120 mg άπαξ ημερησίως. Η ετορικοξίμητη 120 mg θα πρέπει να χορηγείται μόνο για την περίοδο της οξείας φάσης των συμπτωμάτων. Στις κλινικές μελέτες για την οξεία ουρική αρθρίτιδα, η ετορικοξίμητη χορηγήθηκε για 8 ημέρες.

Δόσεις υψηλότερες από αυτές που συνιστώνται για κάθε ένδειξη είτε δεν έχουν εμφανίσει επιπρόσθετη αποτελεσματικότητα ή δεν έχουν ακόμα μελετηθεί. Για αυτό το λόγο, η δόση για κάθε ένδειξη είναι η μέγιστη συνιστώμενη δόση.

Η δοσολογία για οστεοαρθρίτιδα (OA) δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 60mg ημερησίως.

Η δοσολογία για ρευματοειδή αρθρίτιδα (RA) δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 90mg ημερησίως.

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

Επειδή οι κίνδυνοι για το καρδιαγγειακό σύστημα με τη ετορικοξίμητη 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 επανεκτιμείται περιοδικά, ιδιαίτερα σε ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα (βλέπε λήμματα 4.3, 4.4., 4.8 και 5.1).

Ηλικιωμένοι: Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δοσολογίας στους ηλικιωμένους ασθενείς.

Ηπατική ανεπάρκεια: Σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία Child-Pugh 5-6) η ημερήσια δόση δεν πρέπει να υπερβαίνεται η δόση των 60 mg άπαξ ημερησίως. Σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία Child-Pugh 7-9) η συνιστώμενη δόση των 60 mg **κάθε δεύτερη μέρα** 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), για αυτό το λόγο, η χορήγηση του αντενδείκνυται σε αυτούς τους ασθενείς (βλέπε λήμματα 4.3, 4.4 και 5.2).

Νεφρική ανεπάρκεια: Δεν είναι απαραίτητη οποιαδήποτε αναπροσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης ≥ 30 ml/min (βλέπε λήμμα 5.2). Αντενδείκνυται η χορήγηση της ετορικοξίμητης σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min (βλέπε λήμματα 4.3 και 4.4).

Παιδιατρική χρήση: Η ετορικοξίμπη δεν ενδείκνυται για χορήγηση σε παιδιά και εφήβους ηλικίας μικρότερης των 16 ετών.

4.3 Αντενδείξεις

Ιστορικό υπερευαισθησίας στην δραστική ουσία ή σε οποιοδήποτε έκδοχο (βλέπε λήμμα 6.1).

Ενεργό πεπτικό έλκος ή ενεργή αιμορραγία από το γαστρεντερικό
Ασθενείς που έχουν παρουσιάσει βρογχόσπασμο, οξεία ρινίτιδα, ρινικούς πολύποδες, αγγειονευρωτικό οίδημα, κνίδωση, αντιδράσεις αλλεργικού τύπου μετά τη χορήγηση ακετυλοσαλικυλικού οξέος ή ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων COX-2 (της κυκλοοξυγενάσης-2).

Κύηση και γαλουχία (βλέπε λήμματα 4.6 και 5.3).

Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (αλβουμίνη του ορού < 25 g/l ή βαθμολογία Child-Pugh \geq 10)

Προσδιορισθείσα 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, των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν έχει ελεγχθεί επαρκώς.

Διαγνωσμένη ισχαιμική καρδιοπάθεια, περιφερική αρτηριοπάθεια και/ ή αγγειακή εγκεφαλική νόσος.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Επίδραση στο γαστρεντερικό

Έχουν παρουσιασθεί σε ασθενείς που έλαβαν ετορικοξίμπη επιπλοκές του ανώτερου γαστρεντερικού συστήματος (διατηρήσεις, έλκη ή αιμορραγίες (ΔΕΑ), μερικές από τις οποίες οδήγησαν σε θανατηφόρο αποτέλεσμα.

Συνιστάται προσοχή κατά την θεραπεία ασθενών που είναι σε μεγαλύτερο κίνδυνο να παρουσιάσουν γαστρεντερικές επιπλοκές με ΜΣΑΦ: 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). Από 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 λήμμα 5.1).

Καρδιαγγειακές επιδράσεις

Οι κλινικές μελέτες υποδεικνύουν ότι οι εκλεκτικοί αναστολείς της COX-2 ως κατηγορία φαρμάκων μπορεί να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο θρομβωτικών επεισοδίων (ιδιαίτερως έμφραγμα του μυοκαρδίου και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) σε σχέση με το εικονικό φάρμακο και μερικά ΜΣΑΦ.

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 λήμματα 4.2, 4.3, 4.8 και 5.1).

Οι ασθενείς με σημαντικούς παράγοντες κίνδυνου για εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων (π.χ. υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, σακχαρώδης διαβήτης, κάπνισμα) πρέπει να αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με ετορικοξίμη μόνο μετά από προσεκτική εκτίμηση (βλέπε λήμμα 5.1).

Οι εκλεκτικοί αναστολείς της COX-2 δεν μπορεί να υποκαταστήσουν το ακετυλοσαλικυλικό οξύ για προφύλαξη καρδιαγγειακών θρομβοεμβολικών παθήσεων λόγω έλλειψης αντισταθμιστικής δράσης. Επομένως, η αντισταθμιστική αγωγή δεν πρέπει να διακόπτεται. (βλέπε παραπάνω λήμματα 4.5 και 5.1).

Επίδραση στη νεφρική λειτουργία.

Οι νεφρικές προσταγλανδίνες είναι δυνατόν να παίζουν αντιρροπιστικό ρόλο στη διατήρηση της νεφρικής διήθησης. Για αυτόν το λόγο σε καταστάσεις επιβαρυνόμενης νεφρικής διήθησης, η χορήγηση της ετορικοξίμης μπορεί να προκαλέσει μείωση στο σχηματισμό των προσταγλανδινών και δευτερογενώς μείωση της νεφρικής αιμάτωσης και ως εκ τούτου να οδηγήσει σε περαιτέρω επιβαρυνση 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 αυτούς τους ασθενείς πρέπει να παρακολουθείται η νεφρική λειτουργία.

Κατακράτηση υγρών, οίδημα και υπέρταση.

Όπως και με άλλα φάρμακα που αναστέλλουν την σύνθεση των προσταγλανδινών έχει παρατηρηθεί κατακράτηση υγρών, οίδημα και υπέρταση σε ασθενείς που ελάμβαναν ετορικοξίμη. 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 επιδείνωση της κλινικής κατάστασης αυτών των ασθενών θα πρέπει να γίνονται απαραίτητοι έλεγχοι, και εάν χρειασθεί μπορεί να διακοπεί η ετορικοξίμη.

Η ετορικοξίμη μπορεί να σχετίζεται με πιο συχνά εμφανιζόμενη και σοβαρή υπέρταση έναντι άλλων ΜΣΑΦ και εκλεκτικών COX-2 αναστολέων, ιδιαίτερα σε μεγάλες δόσεις. Για αυτό το λόγο, θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στην παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ετορικοξίμη. Εάν η αρτηριακή πίεση αυξηθεί σημαντικά, τότε θα πρέπει να ληφθεί υπόψη άλλη εναλλακτική θεραπεία .

Επιδράσεις στο ήπαρ.

Αυξήσεις επιπέδων της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) και /ή της ασπαρτάμης (AST) (περίπου τρεις ή περισσότερες φορές από το ανώτερο φυσιολογικό όριο) έχουν αναφερθεί σε περίπου 1% των ασθενών που συμμετείχαν σε κλινικές μελέτες και στους οποίους χορηγήθηκε για διάστημα μέχρι ένα έτος ετορικοξίμη 60 και 90 mg ημερησίως.

Εάν κάποιος ασθενής εμφανίσει συμπτώματα και/ή σημεία που δεικνύουν ηπατική δυσλειτουργία, ή καταγραφεί κάποια μη φυσιολογική εργαστηριακή δοκιμασία της ηπατικής λειτουργίας, τότε ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται στενά.

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 ετορικοξίμπη θα πρέπει να διακοπεί.

Γενικές

Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας οι ασθενείς παρουσιάσουν επιδείνωση της λειτουργίας οποιουδήποτε οργανικού συστήματος που αναφέρθηκε παραπάνω, πρέπει να ληφθούν κατάλληλα μέτρα και να εξετασθεί η διακοπή της θεραπείας με ετορικοξίμπη.

Πρέπει να υφίσταται κατάλληλη ιατρική παρακολούθηση όταν η ετορικοξίμπη δίδεται σε ηλικιωμένους και σε ασθενείς με νεφρική, ηπατική, ή καρδιακή δυσλειτουργία.

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

Έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια σοβαρές δερματικές αντιδράσεις , ορισμένες από τις οποίες θανατηφόρες, που περιλαμβάνουν αποφολιδωτική δερματίτιδα, σύνδρομο Stevens-Johnson, και τοξική επιδερμική νεκρόλυση σε σχέση με την χρήση των ΜΣΑΦ και ορισμένους εκλεκτικούς αναστολείς COX-2 κατά τη διάρκεια παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία (βλέπε λήμμα 4.8) Φαίνεται ότι οι ασθενείς διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για εμφάνιση τέτοιων αντιδράσεων στην αρχή της θεραπείας όπου η έναρξη της αντίδρασης λαμβάνει χώρα, στην πλειονότητα των περιπτώσεων, μέσα στον πρώτο μήνα θεραπείας..

Έχουν αναφερθεί σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας (όπως αναφυλαξία ,και αγγειοοίδημα) σε ασθενείς που λαμβάνουν ετορικοξίμπη (βλέπε λήμμα. 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 ετορικοξίμπης θα πρέπει να διακοπεί με την πρώτη εμφάνιση δερματικού εξανθήματος , βλαβής του βλενογόνου , ή οποιουδήποτε άλλου σημείου υπερευαισθησίας.

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

Θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν συγχρησιμοποιείται ετορικοξίμπη με βαρφαρίνη ή άλλα από του στόματος χορηγούμενα αντιπηκτικά (βλέπε λήμμα 4.5).

Η χρήση της ετορικοξίμπης, όπως και κάθε φαρμακευτικού προϊόντος που είναι γνωστό ότι αναστέλλει την σύνθεση κυκλοοξυγενάσης/ προσταγλανδίνης δεν συνιστάται σε γυναίκες που προσπαθούν να συλλάβουν (βλέπε λήμματα 4.6, 5.1, και 5.3).

Τα δισκία ETORICOXIB περιέχουν λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, με έλλειψη της Lapp λακτάσης ή δυσασπορρόφηση της γλυκόζης-γαλακτόζης δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Αντιπηκτικά από του στόματος: Σε άτομα σταθεροποιημένα, σε χρόνια θεραπεία με βαρφαρίνη, η χορήγηση ετορικοξίμπης 120 mg ημερησίως συνδέθηκε με περίπου 13% αύξηση στο χρόνο προθρομβίνης (International Normalised Ration, INR). Για αυτόν το λόγο σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία αντιπηκτικών από του στόματος πρέπει να παρακολουθείται συχνά ο χρόνος προθρομβίνης INR, ειδικά τις πρώτες ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας με ετορικοξίμπη ή όταν η δόση της ετορικοξίμπης μεταβληθεί (βλέπε λήμμα 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 επιβαρυσμένη νεφρική ανεπάρκεια (όπως π.χ ασθενείς με αφυδάτωση ή ηλικιωμένοι ασθενείς με επιβαρυσμένη νεφρική λειτουργία) η συγχορήγηση 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 αντιστρεπτή. Αυτές οι αλληλεπιδράσεις θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν ετορικοξίμη 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 υπόψη η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας μετά την έναρξη της συνδυασμένης θεραπείας, και κατόπιν σε περιοδικά διαστήματα.

Ακετυλοσαλικυλικό οξύ: Σε μια κλινική μελέτη σε υγιή άτομα, σε σταθεροποιημένη κατάσταση, η ετορικοξίμη 120 mg μια φορά ημερησίως δεν είχε επίδραση στην αντιαιμοπεταλιακή δράση του ακετυλοσαλικυλικού οξέος (81 mg μια φορά ημερησίως). Η ετορικοξίμη 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 ετορικοξίμη μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση του ρυθμού εμφάνισης των ελκών του γαστρεντερικού ή άλλων επιπλοκών σε σχέση με την χρήση μόνο ετορικοξίμη. Ταυτόχρονη χορήγηση της ετορικοξίμης με δόσεις ακετυλοσαλικυλικού οξέος υψηλότερες αυτών που χορηγούνται για καρδιαγγειακή προφύλαξη ή με άλλα ΜΣΑΦ δεν συνίσταται. (βλέπε λήμματα 5.1 και 4.4)

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

Φαρμακοκινητικές επιδράσεις

Η επίδραση της ετορικοξίμης στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμάκων

Λίθιο: Τα ΜΣΑΦ μειώνουν την νεφρική απέκκριση του λιθίου και για αυτό το λόγο αυξάνονται 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 ετορικοξίμης 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. Τα 60 και 90 mg ετορικοξίμη δεν είχαν καμιά επίδραση στην συγκέντρωση της μεθοτρεξάτης στο πλάσμα ή την νεφρική κάθαρση. Στην μια μελέτη η ετορικοξίμη 120 mg δεν είχε επίδραση. Ενώ στην άλλη μελέτη, η ετορικοξίμη 120 mg αύξησε τις συγκεντρώσεις της μεθοτρεξάτης στο πλάσμα κατά 28 % και μείωσε την νεφρική κάθαρση της μεθοτρεξάτης κατά 13 %. Όταν συγχορηγούνται ετορικοξίμη και μεθοτρεξάτη πρέπει να υπάρχει επαρκής παρακολούθηση για τοξικότητα σχετιζόμενη με τη μεθοτρεξάτη.

Από του στόματος αντισυλληπτικά : Η χορήγηση της ετορικοξίμπης 60 mg μαζί με ένα από του στόματος χορηγούμενο αντισυλληπτικό 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 από του στόματος χορηγούμενο αντισυλληπτικό 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 από του στόματος αντισυλληπτικό για χρήση μαζί με ετορικοξίμπη. Αύξηση της χορήγησης της EE μπορεί να προκαλέσει αύξηση της εμφάνισης των ανεπιθυμητών ενεργειών που σχετίζονται με τα από του στόματος αντισυλληπτικά (π.χ θρομβοεμβολικά επεισόδια σε γυναίκες που βρίσκονται σε κίνδυνο).

Θεραπεία Υποκατάστασης Ορμονών: Η χορήγηση της ετορικοξίμπης 120mg με θεραπεία υποκατάστασης ορμονών ,που αποτελείται από συζευγμένα οιστρογόνα (0.625mg PREMARIN™ < ή τοπικό εμπορικό σήμα >) 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 (60 και 90mg)

δεν έχει μελετηθεί.Οι επιδράσεις της ετορικοξίμπης 120mg κατά την έκθεση (AUC_{0-24hr}) σ'αυτά τα συστατικά οιστρογόνων του PREMARIN™ ήταν λιγότερο από το ήμισυ αυτών που παρατηρήθηκαν όταν χορηγήθηκε το PREMARIN™ 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 πρέπει να ληφθούν υπόψιν κατά την επιλογή μετεμμηνοπαυσιακής ορμονικής θεραπείας κατά την χορήγηση με ετορικοξίμπη.

Πρεδνιζόνη/πρεδνιζολόνη : Σε μελέτες αλληλεπίδρασης, 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 από την τοξικότητα της διγοξίνης θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά όταν χορηγούνται ταυτόχρονα η ετορικοξίμπη με την 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 των 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 της 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.

Κετοκοναζόλη: Η κετοκοναζόλη, ένας ισχυρός αναστολέας του CYP3A4, χορηγούμενο σε δόση 400 mg μια φορά ημερησίως για 11 ημέρες σε υγιείς εθελοντές, δεν είχε σημαντική κλινικά επίδραση στην εφάπαξ δόση φαρμακοκινητική της ετορικοξίμπης των 60 mg (43 % αύξηση της AUC).

Ριφαμπικίνη: Η συγχορήγηση της ετορικοξίμπης με ριφαμπικίνη, έναν ισχυρό επαγωγέα των ενζύμων του CYP, οδηγεί 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 καθορισθεί για κάθε ένδειξη δεν έχουν μελετηθεί σε συνδυασμό με τη ριφαμπικίνη και για αυτό το λόγο δεν συνιστώνται. (βλέπε λήμμα 4.2).

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

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση

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

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για τη χορήγηση της ετορικοξίμπης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Μελέτες σε ζώα έδειξαν τοξικότητα κατά την αναπαραγωγή (βλέπε λήμμα 5.3). Δεν είναι γνωστό εάν υφίσταται κίνδυνος για την εγκυμοσύνη στους ανθρώπους. 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 στην κύηση (βλέπε λήμμα 4.3). Εάν κάποια γυναίκα μείνει έγκυος κατά τη διάρκεια θεραπείας, η ετορικοξίμπη θα πρέπει να διακοπεί.

Γαλουχία

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 λήμματα 4.3 και 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες για την επίδραση της ετορικοξίμπης στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων.

Πάντως οι ασθενείς που εμφανίζουν ζάλη, ίλιγγο ή υπνηλία ενώ λαμβάνουν ετορικοξίμπη, πρέπει να απέχουν από την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε κλινικές μελέτες, η ετορικοξίμητη, αξιολογήθηκε ως προς την ασφάλεια σε περίπου 4800 άτομα συμπεριλαμβανομένων περίπου 3400 ασθενών με οστεοαρθρίτιδα (ΟΑ), ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ) ή οσφυαλγία (περίπου 600 ασθενείς με ΟΑ ή ΡΑ ακολουθούσαν αγωγή για ένα έτος ή περισσότερο).

Σε κλινικές μελέτες, το προφίλ ανεπιθυμητών ενεργειών ήταν παρόμοιο στην θεραπεία με ετορικοξίμητη για ένα χρόνο ή περισσότερο για την ΟΑ ή ΡΑ.

Σε μια κλινική μελέτη για οξεία ουρική αρθρίτιδα, οι ασθενείς έλαβαν ετορικοξίμητη 120 mg μια φορά ημερησίως για οκτώ ημέρες. Το σύνολο των ανεπιθυμητών ενεργειών σε αυτή την μελέτη ήταν παρόμοιο με αυτό που έχει αναφερθεί στις συνδυασμένες μελέτες για ΟΑ, ΡΑ και χρόνια οσφυαλγία.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες σε ποσοστό μεγαλύτερο από το placebo, σε ασθενείς με ΟΑ ή ΡΑ ή χρόνια οσφυαλγία, που ελάμβαναν αγωγή με ετορικοξίμητη 60 mg ή 90 mg για διάστημα έως 12 εβδομάδες ή από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου:

(Πολύ Συχνές (>1/10) Συχνές (≥1/100, <1/10), Όχι συχνές (≥1/1000, <1/100), Σπάνιες (>1/10,000, <1/1,000), Πολύ Σπάνιες (<1/10,000) συμπεριλαμβανομένων των μεμονωμένων περιπτώσεων)

Μολύνσεις και λοιμώξεις:

Όχι συχνές: γαστρεντερίτιδα, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού, λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος :

Πολύ Σπάνιες: αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένου του αγγειοοιδήματος, των αναφυλακτικών/αναφυλακτοειδών αντιδράσεων.

Διαταραχές του μεταβολισμού και της διατροφής :

Συχνές: οίδημα/κατακράτηση υγρών

Όχι συχνές: αύξηση ή μείωση της όρεξης, αύξηση βάρους.

Ψυχιατρικές διαταραχές :

Όχι συχνές: ανησυχία, κατάθλιψη, μειωμένη πνευματική οξύτητα.

Πολύ Σπάνιες: σύγχυση, παραισθήσεις.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος:

Συχνές: ζάλη, κεφαλαλγία.

Όχι συχνές: δυσγευσία, αϋπνία, παραισθησία/υπαισθησία, υπνηλία.

Διαταραχές των οφθαλμών :

Όχι συχνές: θάμβος οράσεως

Διαταραχές των ώτων και του λαβυρίνθου :

Όχι συχνές: εμβοές

Καρδιακές διαταραχές :

Όχι συχνές: συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, μη ειδικές αλλαγές του ΗΚΓ, έμφραγμα του μυοκαρδίου*.

Αγγειακές διαταραχές :

Συχνές: υπέρταση

Όχι συχνές: ερυθρίαση, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο*.

Πολύ Σπάνιες : κρίση υπέρτασης.

* Σύμφωνα με αναλύσεις μακροχρόνιων ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο ή με ενεργό φάρμακο κλινικών μελετών, μερικοί εκλεκτικοί αναστολείς της COX-2 έχουν συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο σοβαρών θρομβωτικών αρτηριακών επεισοδίων, περιλαμβανομένου του εμφράγματος του μυοκαρδίου και του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Η απόλυτη αύξηση του κινδύνου για τέτοια συμβάματα δεν φαίνεται να υπερβαίνει το 1% ανά έτος με βάση τα υπάρχοντα δεδομένα (όχι συχνή)

Αναπνευστικές, θωρακικές και μεσοθωρακικές διαταραχές :

Όχι συχνές: βήχας, δύσπνοια, επίσταση.

Πολύ Σπάνιες : βρογχόσπασμος.

Γαστρεντερικές διαταραχές :

Συχνές: γαστρεντερικές διαταραχές (π.χ. κοιλιακό άλγος, μετεωρισμός, οπισθοστερνικός καύσος) διάρροια, δυσπεψία, δυσφορία από το επιγάστριο, ναυτία.

Όχι συχνές: κοιλιακή διάταση, παλινδρόμηση οξέος, μεταβολή της κινητικότητας του εντέρου δυσκοιλιότητα, ξηροστομία, γαστροδωδεκαδακτυλικό έλκος, σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου, οισοφαγίτιδα, στοματικές εξελκώσεις, έμετος.

Πολύ σπάνιες : πεπτικά έλκη συμπεριλαμβανομένης της γαστρεντερικής διάτρησης και αιμορραγίας (κυρίως στους ηλικιωμένους).

Ηπατοχολικές διαταραχές:

Πολύ Σπάνιες : ηπατίτιδα.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού :

Όχι συχνές: εκχύμωση, οίδημα του προσώπου, κνησμός, εξάνθημα.

Πολύ Σπάνιες: κνίδωση, σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση.

Μυοσκελετικές διαταραχές, διαταραχές των συνδετικών ιστών και των οστών:

Όχι συχνές: μυϊκές κράμπες/συσπάσεις, μυοσκελετικός πόνος/ακαμψία.

Διαταραχές των νεφρών και του ουροποιητικού συστήματος :

Όχι συχνές: πρωτεϊνουρία

Πολύ σπάνιες: νεφρική ανεπάρκεια, συμπεριλαμβανομένης της νεφρικής βλάβης, συνήθως αντιστρεπτή μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλέπε λήμμα 4.4).

Γενικές διαταραχές και ενοχλήσεις στη θέση χορήγησης :

Συχνές: αδυναμία/κόπωση, νόσος παρόμοια της γρίππης.

Όχι συχνές: θωρακικό άλγος

Έρευνες:

Συχνές: αύξηση ALT (αμινοτρανφεράση αλανίνης), αύξηση AST (αμινοτρανφεράση ασπαρτάμης).

Όχι συχνές: αύξηση αζώτου ουρίας αίματος, αύξηση της φωσφοκινάσης της κρεατινίνης, μείωση του αιματοκρίτη, μείωση της αιμοσφαιρίνης, υπερκαλιαιμία, μείωση των λευκοκυττάρων, μείωση των αιμοπεταλίων, αύξηση της κρεατινίνης ορού, αύξηση του ουρικού οξέος.

Οι ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί ως σχετιζόμενες με τη χορήγηση ΜΣΑΦ και δεν μπορούν να αποκλεισθούν για την ετορικοξίμπη: νεφροτοξικότητα συμπεριλαμβανομένης της ενδιάμεσης νεφρίτιδας, και του νεφρωσικού συνδρόμου ηπατοτοξικότητα συμπεριλαμβανομένης της ηπατικής ανεπάρκειας, του ικτέρου, και παγκρεατίτιδας

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν έχουν αναφερθεί περιπτώσεις υπερδοσολογίας κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών με ετορικοξίμπη.

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

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

Η ετορικοξίμπη δεν απομακρύνεται με την αιμοδιύλιση και δεν είναι γνωστό εάν η ετορικοξίμπη απομακρύνεται με περιτοναϊκή κάθαρση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία : Αντιφλεγμονώδη και αντιρευματικά προϊόντα , μη στεροειδή, κοξίμπες.

ATC κώδικας: M01 AH05

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

Σε όλο το φάσμα φαρμακολογικών κλινικών μελετών, το ETORICOXIB παρουσίασε δόσοεξαρτώμενη αναστολή της COX-2 χωρίς αναστολή της COX-1 σε δόσεις έως 150 mg ημερησίως. Η ετορικοξίμπη δεν ανέστειλλε την σύνθεση της γαστρικής προσταγλανδίνης και δεν είχε επίδραση στην 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 την σύνθεση των προστανοειδών, διαμεσολαβητών του πόνου, της φλεγμονής και του πυρετού. Η COX-2 εμπλέκεται επίσης στην ωορρηξία, την εμφύτευση, τη σύγκλιση 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 είναι δυνατόν να διαδραματίζει κάποιο ρόλο στην επούλωση του έλκους. Η COX-2 έχει εντοπισθεί στον άνθρωπο σε ιστούς παρακείμενους των γαστρικών ελκών, δεν έχει αποδειχθεί η σχέση της με την επούλωση του έλκους.

Περίπου 3100 ασθενείς έλαβαν ετορικοξίμπη ≥ 60 mg ημερησίως για 12 εβδομάδες ή και περισσότερο. Δεν παρατηρήθηκε διακριτή διαφορά στο ποσοστό των σοβαρών καρδιαγγειακών θρομβοεμβολικών ανεπιθυμητών ενεργειών ανάμεσα στους ασθενείς που ελάμβαναν ετορικοξίμπη ≥ 60 mg, placebo, ή ΜΣΑΦ εκτός ναπροξένης.

Παρόλα αυτά το ποσοστό αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν υψηλότερο σε ασθενείς που ελάμβαναν ετορικοξίμπη σε σύγκριση με αυτούς που ελάμβαναν ναππροξένη 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 αναστολείς COX-2 μειώνουν το σχηματισμό της συστηματικής (και για αυτό το λόγο πιθανώς και ενδοθηλιακής) προστακυκλίνης χωρίς να επηρεάζουν το θρομβοξάνιο των αιμοπεταλίων. Δεν έχει καθορισθεί η κλινική σημασία των παρατηρήσεων αυτών.

Σε μία μελέτη περίπου 7100 ασθενών με οστεοαρθρίτιδα έγινε σύγκριση της ανεκτικότητας του γαστρεντερικού μεταξύ ετορικοξίμπης 90 mg (1,5 φορές τη συνιστώμενη δόση για ΟΑ) και δικλοφενάκης 150 mg. Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με διάμεση διάρκεια 11 μήνες. Στη μελέτη η χορήγηση γαστροπροστατευτικών σκευασμάτων και χαμηλής δόσης ασπιρίνης ήταν επιτρεπτή. Τα στοιχεία ασφάλειας του γαστρεντερικού και του καρδιαγγειακού συστήματος συνοψίζονται παρακάτω.

Αποτελέσματα ασφάλειας και ανεκτικότητας του γαστρεντερικού: Η ετορικοξίμπη σχετίσθηκε με στατιστικά σημαντικά μικρότερη συχνότητα διακοπής της θεραπείας λόγω προκαθορισμένου συνδυασμένου τελικού σημείου κλινικών ανεπιθύμητων ενεργειών του γαστρεντερικού και ανεπιθύμητων διαταραχών των εργαστηριακών παραμέτρων που σχετίζονται με αυξημένες τιμές ηπατικών λειτουργικών δοκιμασιών σε σύγκριση με τη δικλοφενάκη. Η συχνότητα κλινικών γαστρεντερικών διαταραχών που οδηγούν στη διακοπή της θεραπείας ήταν στατιστικά σημαντικά μικρότερη για την ετορικοξίμπη έναντι της δικλοφενάκης (7,1 % έναντι 9,1 % αντίστοιχα). Η συχνότητα των διαπιστωμένων διατρήσεων του ανώτερου γαστρεντερικού, ελκών και αιμορραγιών ήταν η ίδια για την ετορικοξίμπη και τη δικλοφενάκη (1,11περιστατικά ανά 100 ασθενείς-έτη).

Τα ακόλουθα επιπλέον αποτελέσματα ασφάλειας παρατηρήθηκαν στη μελέτη:

Στοιχεία εκ του καρδιαγγειακού:

Η συχνότητα των σοβαρών θρομβωτικών επεισοδίων ήταν: Για την ετορικοξίμπη 1,25 περιστατικά ανά 100 ασθενείς-έτη έναντι 1,15 περιστατικά ανά 100 ασθενείς-έτη για τη δικλοφενάκη (σχετικός κίνδυνος 1,07, 95 % CI: 0,65 %, 1,74 %). Η συχνότητα του εμφράγματος του μυοκαρδίου ήταν 0,68 έναντι 0,42 περιστατικών ανά 100 ασθενείς-έτη με ετορικοξίμπη και δικλοφενάκη αντίστοιχως. Η συχνότητα των ισχαιμικών επεισοδίων ήταν 0,14 έναντι 0,23 ανά 100 ασθενείς-έτη για την ετορικοξίμπη έναντι δικλοφενάκης αντίστοιχα.

Καρδιονεφρικά επεισόδια: Στατιστικά σημαντικά περισσότεροι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ετορικοξίμπη από ότι με δικλοφενάκη, παρουσίασαν ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίσθηκαν με υπέρταση (11,7% έναντι 5,9%) και οίδημα (7,5% έναντι 5,9%). Παρατηρήθηκε μεγαλύτερο ποσοστό διακοπής της θεραπείας λόγω υπέρτασης (2,3% έναντι 0,7%) το οποίο ήταν στατιστικά σημαντικό. Η συχνότητα διακοπής της θεραπείας λόγω οιδήματος ήταν 0,9% για την ετορικοξίμπη έναντι 0,7% για τη δικλοφενάκη. Η συχνότητα συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας ήταν 0,4% για την ετορικοξίμπη έναντι 0,2% για την δικλοφενάκη.

Ηπατικές ανεπιθύμητες ενέργειες: Η ετορικοξίμπη σχετίσθηκε με στατιστικά σημαντικά μικρότερο ποσοστό διακοπής της θεραπείας από ότι η δικλοφενάκη (0,3% έναντι 5,2%), κατά το πλείστον λόγω της αύξησης των τιμών των ηπατικών λειτουργικών δοκιμασιών. Οι περισσότερες αυξήσεις των τιμών των ηπατικών λειτουργικών δοκιμασιών με τη δικλοφενάκη, που οδήγησαν στη διακοπή της θεραπείας, ήταν μεγαλύτερες από 3 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο.

Σε ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα (OA) Η ετορικοξίμπη 60 mg χορηγούμενη μια φορά ημερησίως επέδειξε σημαντική βελτίωση του πόνου στους ασθενείς και της εκτίμησης αυτών για την πορεία της νόσου. Η θετική επίδραση παρατηρήθηκε ήδη κατά την δεύτερη ημέρα της θεραπείας και διατηρήθηκε έως και 52 εβδομάδες.

Σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (RA) η χορήγηση 90 mg μια φορά ημερησίως επέδειξε σημαντική βελτίωση του πόνου, της φλεγμονής και της κινητικότητας. Η θετική αυτή επίδραση διατηρήθηκε πέραν των 12 εβδομάδων της θεραπείας.

Σε ασθενείς με συμπτώματα οξείας ουρικής αρθρίτιδας, η χορήγηση ετορικοξίμπη 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.

Σύμφωνα με μελέτες ειδικά σχεδιασμένες για τον καθορισμό της έναρξης δράσης της ετορικοξίμπης, η έναρξη της δράσης εμφανίζεται ήδη 24 λεπτά μετά την χορήγηση της δόσης

Σε δύο διπλές τυφλές ενδοσκοπικές μελέτες διάρκειας 12 εβδομάδων, η συνολική εμφάνιση γαστροδωδεκαδακτυλικών εξελκώσεων ήταν σημαντικά χαμηλότερη στους ασθενείς που ελάμβαναν ετορικοξίμπη 120 mg μια φορά ημερησίως σε σύγκριση με τους ασθενείς που ελάμβαναν είτε ναπροξένη 500 mg δύο φορές την ημέρα ή ιμπουπροφένη 800 mg τρεις φορές ημερησίως.

Στην ομάδα της ετορικοξίμπης η συχνότητα εμφάνισης των εξελκώσεων ήταν μεγαλύτερη σε σύγκριση με το placebo.

Σε μία προκαθορισμένη, συνδυασμένη ανάλυση οκτώ κλινικών μελετών, όπου συμμετείχαν περίπου 4000 ασθενών με OA, RA ή οσφυαλγία μελετήθηκε η συχνότητα εμφάνισης των ακόλουθων τελικών στόχων: 1) διακοπή της μελέτης για συμπτώματα του ανώτερου γαστρεντερικού, 2) διακοπή της μελέτης για οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια του γαστρεντερικού, 3) νέα χορήγηση γαστροπροστατευτικής αγωγής, και 4) νέα χορήγηση οποιασδήποτε αγωγής για το γαστρεντερικό. Παρατηρήθηκε 50 % περίπου μείωση της εμφάνισης αυτών των τελικών στόχων στους ασθενείς που έλαβαν ετορικοξίμπη (60, 90 ή 120 mg ημερησίως) σε σύγκριση με τους ασθενείς που ελάμβαναν ναπροξένη 500 mg δύο φορές ημερησίως ή δικλοφενάκη 50 mg τρεις φορές ημερησίως. Δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ της ετορικοξίμπης και του placebo.

Σε μία τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με placebo, 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 μέσω της ούρησης, την αρτηριακή υπέρταση, 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 παρόμοια επίδραση στην αποβολή νατρίου μέσω της ούρησης, 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 σχετίσθηκε με στατιστικά σημαντική αύξηση κατά την ημέρα 14, συγκρινόμενη με τη σελεκοξίμπη και τη ναπροξένη (μέση διαφορά 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 μετά από χορήγηση από το στόμα είναι περίπου 100 %. Μετά από δόση 120 mg εφάπαξ ημερησίως σε σταθεροποιημένη κατάσταση, η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (μέση γεωμετρική C_{max} =3.6 μg/ml) παρατηρήθηκε σε 1 ώρα περίπου (T_{max}) μετά τη χορήγηση σε νήστες ενήλικες. Η γεωμετρική μέση περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC_{0-24hr}) ήταν 37.8 μg 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 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 mcg/ml έως 5 μg/ml. Ο ογκος κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση (V_{dss}) στον άνθρωπο είναι 120 λίτρα περίπου.

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

Μεταβολισμός

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'-hydroxymethyl- 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 καμμία δραστηριότητα ή έχουν μόνο ασθενή δράση ως αναστολείς της COX-2. Κανένας από αυτούς τους μεταβολίτες δεν αναστέλλει την COX-1.

Απομάκρυνση

Μετά από χορήγηση από το στόμα μίας εφάπαξ ενδοφλέβιας ραδιοσημασμένης δόσης 25 mg ετορικοξίμπης σε υγιή 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 επισυμβαίνει σχεδόν αποκλειστικά μέσω του μεταβολισμού της, 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: Η φαρμακοκινητική του φαρμάκου στους ηλικιωμένους ασθενείς (65 ετών και άνω) είναι παρόμοια με αυτή σε νεώτερους ασθενείς.

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

Ηπατική ανεπάρκεια: 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 60 mg ετορικοξίμπη μία φορά ημερησίως.

Δεν υπάρχουν κλινικά ή στοιχεία φαρμακοκινητικής σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία Child-Pugh ≥ 10) (βλέπε 4.2 και 4.3).

Νεφρική ανεπάρκεια: Η φαρμακοκινητική εφ'άπαξ δόσης 120 mg ετορικοξίμπης σε ασθενείς με μέτρια ως σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια και ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου, που υφίστανται αιμοδιάλυση, δεν ήταν σημαντικά διαφορετική από αυτή σε υγιή άτομα. Η συμβολή της αιμοδιάλυσης στην απομάκρυνση (κάθαρση διάλυσης περίπου 50 ml/min) ήταν αμελητέα (βλέπε 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 εφήβους (ηλικίας 12 έως 17 ετών) η φαρμακοκινητική στους εφήβους που ζυγίζουν 40 ως 60 kg, που τους χορηγήθηκε ετορικοξίμπη 60 mg μία φορά ημερησίως και στους εφήβους που ζυγίζουν > 60 kg, που τους χορηγήθηκε ετορικοξίμπη 90 mg μία φορά ημερησίως, ήταν παρόμοια με την φαρμακοκινητική στους ενήλικες, στους οποίους χορηγήθηκε 90 mg ημερησίως. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ετορικοξίμπης σε παιδιατρικούς ασθενείς δεν έχει τεκμηριωθεί (βλέπε λήμμα 4.2 Παιδιατρική χρήση)

5.3 Προκλινικά στοιχεία ασφάλειας

Σε προκλινικές μελέτες, αποδείχθηκε ότι η ετορικοξίμπη δεν είναι γενετοξική.

Η ετορικοξίμπη δεν ήταν καρκινογόνο στα ποντίκια. Οι αρουραίοι παρουσίασαν ηπατοκυτταρικό και θυλακιώδες κυτταρικό αδένωμα του θυροειδούς σε δόσεις >2 φορές την ημερήσια ανθρώπινη δόση [90 mg], με βάση τη συστηματική έκθεση, όταν χορηγήθηκε περίπου για δύο χρόνια. Ηπατοκυτταρικά και θυλακιώδη αδενώματα του θυροειδούς 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, 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, δεν παρατηρήθηκαν εξωτερικές ή σκελετικές εμβρυϊκές δυσμορφίες σχετιζόμενες με τη θεραπεία. Μια μη σχετιζόμενη με τη δόση μικρή εμφάνιση καρδιαγγειακών δυσμορφιών παρατηρήθηκε στα κουνέλια που έλαβαν ετορικοξίμπη. Δεν έχει καθορισθεί συσχέτιση με τη θεραπεία. Στους αρουραίους και στα κουνέλια δεν παρατηρήθηκαν εμβρυϊκές επιδράσεις, σε συστηματική έκθεση, που είναι ίδια ή λιγότερη από ότι σε ανθρώπινη δόση [90 mg]. Ωστόσο, υπήρξε μία μείωση στην εμβρυϊκή επιβίωση σε έκθεση μεγαλύτερη από ή ίση με 1.5 φορές την ανθρώπινη έκθεση. (βλέπε λήμματα 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 του νεογέννητου μετά από την έκθεση αυτού στο γάλα της μητέρας που ελάμβανε ετορικοξίμπη κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΓΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

6.2 Ασυμβατότητες
Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

6.6 Οδηγίες χρήσης/ και χειρισμού
Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

B) Το Φύλλο Οδηγιών για το Χρήστη φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων που περιέχουν δραστικό συστατικό **ETORICOXIB**, ορίζεται ως εξής:

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΓΙΑ ΤΟ ΧΡΗΣΤΗ

- 1.1** ETORICOXIB 60 mg Επικαλυμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ETORICOXIB 90 mg Επικαλυμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ETORICOXIB 120mg Επικαλυμένα με λεπτό υμένιο δισκία

- 1.2 **Σύνθεση**
Δραστικά συστατικά: etoricoxib
Έκδοχα:
- 1.3 **Φαρμακοτεχνική μορφή**
Επικαλυμένα με λεπτό υμένιο δισκία
- 1.4 **Περιεκτικότητα σε δραστική ουσία**
Κάθε δισκίο ETORICOXIB περιέχει 60mg, 90mg ή 120mg etoricoxib.
- 1.5 **Περιγραφή – Συσκευασία**
Δισκία 60 mg.
Δισκία 90 mg.
Δισκία 120 mg
- 1.6 **Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία**
Αντιφλεγμονώδη και αντιρευματικά προϊόντα,μη στεροειδή,κοξίμπες.
- 1.7 **Υπεύθυνος για την άδεια κυκλοφορίας**
- 1.8 **Παρασκευαστής**
- 1.9 **Συσκευαστής**

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΓΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΠΟΥ ΣΑΣ ΧΟΡΗΓΗΣΕ Ο ΓΙΑΤΡΟΣ ΣΑΣ

- 2.1 **Γενικές πληροφορίες**
Το ETORICOXIB είναι ένα μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο (ΜΣΑΦ).Ανήκει στην κατηγορία των ΜΣΑΦ φαρμάκων που ονομάζονται εκλεκτικοί αναστολείς της κυκλο-οξυγενάσης 2 (cyclo-oxygenase 2, COX-2). Η κυκλο-οξυγενάση είναι ένα ένζυμο υπεύθυνο για την σύνθεση των προσταγλανδινών, οι οποίες είναι χημικές ενώσεις του οργανισμού και μπορούν να προκαλέσουν πόνο και φλεγμονή. Η παραγωγή των προσταγλανδινών απο την COX-2 αυξάνεται σε συγκεκριμένες παθήσεις όπως η αρθρίτιδα. Το ETORICOXIB αναστέλλοντας την COX-2 μειώνει την ποσότητα των προσταγλανδινών που παράγονται και επομένως μειώνει τον πόνο και την φλεγμονή. Το ETORICOXIB δεν είναι ναρκωτικό.

Ο γιατρός σας συνταγογράφησε αυτά τα δισκία για την ανακούφιση των συμπτωμάτων της οστεοαρθρίτιδας ,της ρευματοειδούς αρθρίτιδας,ή της ουρικής αρθρίτιδας.

Οστεοαρθρίτιδα

Η οστεοαρθρίτιδα είναι πάθηση των αρθρώσεων, αποτέλεσμα της σταδιακής αποικοδόμησης του χόνδρου που προστατεύει τα άκρα (επιφύσεις) των οστών. Επακόλουθα της βλάβης αυτής είναι η φλεγμονή, ο πόνος, η ευαισθησία των αρθρώσεων, η δυσκαμψία και ο περιορισμός της κινητικότητας

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα είναι μία χρόνια νόσος των αρθρώσεων. Προκαλεί πόνο,δυσκαμψία,οίδημα και προοδευτική απώλεια της λειτουργίας στις αρθρώσεις που έχουν προσβληθεί και φλεγμονή σε άλλα όργανα του σώματος .

Ουρική αρθρίτιδα

Η ουρική αρθρίτιδα είναι μία πάθηση που χαρακτηρίζεται από ξαφνικές υποτροπιάζουσες κρίσεις πολύ επώδυνης αρθρίτιδας, που μπορεί να οδηγήσει σε οίδημα και φλεγμονή . Προκαλείται από την εναπόθεση μεταλλικών κρυστάλλων στις αρθρώσεις.

2.2 Ενδείξεις

Τα δισκία ETORICOXIB ενδείκνυνται για την ανακούφιση από τα συμπτώματα της οστεοαρθρίτιδας ,της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, του άλγους και των συμπτωμάτων της φλεγμονής που σχετίζονται με την οξεία ουρική αρθρίτιδα.

Η απόφαση για τη συνταγογράφηση ενός εκλεκτικού αναστολέα COX-2 πρέπει να στηρίζεται στην εκτίμηση του συνολικού κινδύνου για κάθε ασθενή ξεχωριστά (βλέπε λήμματα 2.3, 2.4).

2.3 Αντενδείξεις

Μην λαμβάνετε το ETORICOXIB εάν:

- έχετε ενεργό πεπτικό έλκος ή αιμορραγία από το γαστρεντερικό
- είστε αλλεργικός σε οποιοδήποτε από τα συστατικά του (βλέπε 1.2 Σύθεση)
- έχετε σοβαρή ηπατική νόσο
- έχετε σοβαρή νεφρική νόσο
- έχετε προηγούμενο γνωστό ιστορικό υπερευαισθησίας στο ακετυλοσαλικυλικό οξύ ή άλλο αντιφλεγμονώδες φάρμακο ,συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων COX-2: άσθμα (συριγμό ή δύσπνοια) ρινικό ερεθισμό, ρινικούς πολύποδες, ή αλλεργικά συμπτώματα όπως οίδημα του προσώπου, των χειλέων, της γλώσσας ή του φάρυγγα και/ή κνησμό, δερματικό εξάνθημα
- είστε έγκυος, ή σκοπεύετε να μείνετε έγκυος ή θηλάζετε (βλέπε 2.4.2 Χρήση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και 2.4.3 Χρήση κατά τη διάρκεια του θηλασμού)
- είστε ηλικίας κάτω των 16 ετών
- έχετε φλεγμονώδη νόσο του εντέρου
- πάσχετε από συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA II-IV)
- είστε ασθενείς με υπέρταση, των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν έχει ελεγχθεί επαρκώς.
- πάσχετε από διαγνωσμένη ισχαιμική καρδιοπάθεια, περιφερική αρτηριοπάθεια και/ ή αγγειακή εγκεφαλική νόσο.

Εάν πιστεύετε ότι κάποιο από τα παραπάνω σας αφορά, μη λαμβάνετε το ETORICOXIB έως ότου συμβουλευθείτε το γιατρό σας.

2.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

2.4.1 Γενικά

Πείτε στο γιατρό σας για οποιαδήποτε ιατρικά προβλήματα ή αλλεργίες έχετε τώρα ή είχατε. Εάν ισχύει στην περίπτωση σας κάποιο από τα ακόλουθα και δεν το έχετε συζητήσει με το γιατρό σας επικοινωνήστε μαζί του και ζητήστε τη γνώμη του, γιατί το ETORICOXIB μπορεί να μην είναι κατάλληλο για εσάς ή να χρειασθεί να σας παρακολουθήσει σε τακτά χρονικά διαστήματα.

- Εάν έχετε ιστορικό στομαχικών αιμορραγιών ή ελκών .
- Αφυδάτωση, προκαλούμενη π.χ. από παρατεταμένους έμετους ή διάρροια
- Οίδημα λόγω κατακοάτησης υγρών
- Ιστορικό αυξημένης αρτηριακής πίεσης

- Ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας ,καρδιακού επεισοδίου ή άλλου τύπου καρδιαγγειακού νοσήματος
- Εάν έχετε ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου ή ήπιου εγκεφαλικού επεισοδίου
- Ιστορικό αυξημένης αρτηριακής πίεσης
- Ιστορικό ηπατικής ή νεφρικής νόσου
- Λήψη φαρμακευτικής αγωγής για κάποια λοίμωξη. Το ETORICOXIB είναι δυνατόν να καλύψει ή να αποκρύψει τον πυρετό που είναι ένδειξη λοίμωξης
- Εάν προσπαθείτε να μείνετε έγκυος
- Εάν έχετε οποιαδήποτε κατάσταση που αυξάνει τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου ή της αθηροσκλήρωσης ,όπως υψηλή αρτηριακή πίεση,διαβήτη,υψηλή χοληστερόλη ή καπνίζετε.

Επίσης πρέπει να λαμβάνετε υπόψη τα ακόλουθα:

- εάν είστε άνω των 65 ετών ή έχετε νεφρική, ηπατική ή καρδιακή πάθηση, ο γιατρός σας θα σας ελέγχει σε τακτά χρονικά διαστήματα
- εάν εμφανίσετε οτιδήποτε, όπως κιτρίνισμα του δέρματος και των ματιών, τα οποία μπορεί να σχετίζονται με ηπατικά προβλήματα, πρέπει να επισκεφθείτε το γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν.
- Εάν αναπτύξετε σοβαρό ή επίμονο κοιλιακό άλγος και/ή τα κόπρανά σας γίνουν μαύρα, πρέπει επειγόντως να συμβουλευθείτε το γιατρό σας.
- Εάν έχετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα συμπτώματα : δυσκολία στην αναπνοή,πόνους στο στήθος, εμφάνιση ή επιδείνωση οίδηματος στους αστραγάλους, τότε θα πρέπει να διακόψετε τη θεραπεία με ETORICOXIB και να συμβουλευτείτε το γιατρό σας το συντομότερο δυνατό.
- Εάν εμφανίσετε συμπτώματα που υποδεικνύουν σοβαρή αλλεργική αντίδραση , όπως δύσπνοια ή σοβαρή δερματική αντίδραση, πρέπει επειγόντως να συμβουλευτείτε το γιατρό σας .
- Ο γιατρός σας θα θελήσει να συζητήσει τη θεραπεία μαζί σας σε τακτά χρονικά διαστήματα. Είναι σημαντικό να χρησιμοποιείτε τη μικρότερη δόση που ελέγχει τον πόνο σας και δεν πρέπει να πάρετε ETORICOXIB για περισσότερο διάστημα από ό,τι απαιτείται. Αυτό διότι ο κίνδυνος καρδιακών επεισοδίων και εγκεφαλικών μπορεί να αυξηθεί μετά από παρατεταμένη θεραπεία,ιδιαίτερα με μεγάλες δόσεις.
- Το ETORICOXIB μπορεί να αυξήσει σε ορισμένα άτομα την αρτηριακή πίεση, ιδιαίτερα σε υψηλές δόσεις, και αυτό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο καρδιακών επεισοδίων και εγκεφαλικών. Ο γιατρός σας θα θελήσει να ελέγξει την πίεση σας κατά διαστήματα ,για να σιγουρευτεί ότι είναι ασφαλής η συνέχιση της θεραπείας σας.
- Έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια σοβαρές δερματικές αντιδράσεις , ορισμένες από τις οποίες θανατηφόρες, που περιλαμβάνουν αποφολιδωτική δερματίτιδα, σύνδρομο Stevens-Johnson,και τοξική επιδερμική νεκρόλυση σε σχέση με την χρήση των ΜΣΑΦ και ορισμένους εκλεκτικούς αναστολείς COX-2 κατά τη διάρκεια παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία (βλέπε λήμμα 2.8). Φαίνεται ότι οι ασθενείς διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για εμφάνιση τέτοιων αντιδράσεων στην αρχή της θεραπείας όπου η έναρξη της αντίδρασης λαμβάνει χώρα, στην πλειονότητα των περιπτώσεων, μέσα στον πρώτο μήνα θεραπείας.

Έχουν αναφερθεί σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας (όπως αναφυλαξία ,και αγγειοοίδημα) σε ασθενείς που λαμβάνουν ετορικοξίμπη (βλέπε λήμμα 2.8). Μερικοί εκλεκτικοί αναστολείς της COX-2 έχουν σχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο δερματικών αντιδράσεων σε ασθενείς με ιστορικό φαρμακευτικής αλλεργίας κάθε τύπου. Η χορήγηση της ετορικοξίμπης θα πρέπει να διακοπεί με την πρώτη εμφάνιση δερματικού εξανθήματος, βλάβης του βλενογόνου, ή οποιοδήποτε άλλου σημείου υπερευαισθησίας.

2.4.2 Χρήση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης

Το ETORICOXIB δεν πρέπει να λαμβάνεται κατά τη διάρκεια της κύησης. Εάν είστε ή νομίζετε ότι είστε έγκυος ή σκοπεύετε να μείνετε έγκυος, μην λαμβάνετε το ETORICOXIB. Εάν μείνετε έγκυος σταματήστε να λαμβάνετε το ETORICOXIB και συμβουλευτείτε το γιατρό σας.

2.4.3 Χρήση κατά τη διάρκεια του θηλασμού

Δεν είναι γνωστό εάν το ETORICOXIB εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Εάν θηλάζετε ή σκοπεύετε να θηλάσετε συμβουλευτείτε το γιατρό σας. Εάν λαμβάνετε το ETORICOXIB δεν πρέπει να θηλάζετε.

2.4.4 Χρήση στα παιδιά

Το ETORICOXIB δεν πρέπει να λαμβάνεται από παιδιά ή εφήβους ηλικίας κάτω των 16 ετών.

2.4.5 Χρήση σε ηλικιωμένους ασθενείς

Το ETORICOXIB ενεργεί το ίδιο αποτελεσματικά και είναι εξίσου καλά ανεκτό στους μεγαλύτερους σε ηλικία ενήλικες ασθενείς, όπως και στους νεώτερους. Δεν είναι απαραίτητη προσαρμογή της δοσολογίας σε ηλικιωμένους ασθενείς.

2.4.6 Επίδραση στην ικανότητα για οδήγηση και χειρισμό μηχανημάτων

Ζάλη, και υπνηλία έχει αναφερθεί για κάποιους ασθενείς που ελάμβαναν ETORICOXIB. Εάν έχετε τέτοιες αντιδράσεις πρέπει να αποφεύγετε να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα.

2.4.7. Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις σε σχέση με τα περιεχόμενα έκδοχα

Τα δισκία ETORICOXIB 60mg περιέχουν 2.8 mg λακτόζη. Τα δισκία ETORICOXIB 90mg περιέχουν 4.2 mg λακτόζη. Τα δισκία ETORICOXIB 120mg περιέχουν 5.6 mg λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, με έλλειψη της Lapp λακτάσης ή δυσασπορόφηση της γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

2.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα ή ουσίες

Το ETORICOXIB μπορεί να αλληλεπιδρά με κάποια άλλα φάρμακα, γι' αυτό το λόγο είναι σημαντικό να ενημερώνετε πάντα το γιατρό σας για οποιοδήποτε άλλο φάρμακο λαμβάνετε συμπεριλαμβανομένων και εκείνων που παίρνετε χωρίς ιατρική συνταγή.

Ιδιαίτερος ενημερώστε το γιατρό σας εάν λαμβάνετε κάποιο από τα ακόλουθα φάρμακα:

□ Αντιπηκτικά από του στόματος όπως βαρφαρίνη ή άλλα από του στόματος χορηγούμενα αντιπηκτικά.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία αντιπηκτικών από του στόματος πρέπει να παρακολουθείται συχνά ο χρόνος προθρομβίνης INR, ειδικά τις πρώτες ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας με etoricoxib ή όταν η δόση του etoricoxib μεταβληθεί.

□ Ριφαμπικίνη (ένα αντιβιοτικό)

□ Μεθοτρεξάτη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος και συχνά χρησιμοποιείται στην ρευματοειδή αρθρίτιδα). Όταν συγχρησιμοποιούνται etoricoxib και μεθοτρεξάτη πρέπει να υπάρχει επαρκής παρακολούθηση για τοξικότητα σχετιζόμενη με τη μεθοτρεξάτη.

- Αναστολείς ΜΕΑ ή Ανταγωνιστές της Αγγειοτασίνης II (φάρμακα για την υψηλή αρτηριακή πίεση και την καρδιακή ανεπάρκεια)
- Λίθιο(φάρμακο που χρησιμοποιείται στη θεραπεία κάποιων τύπων κατάθλιψης). Η συγκέντρωση του λιθίου στο πλάσμα μπορεί να αυξηθεί από τα ΜΣΑΦ.
- Διουρητικά(water tablets)
- β-αποκλειστές (φάρμακα για υψηλή αρτηριακή πίεση)
- Κυκλοσπορίνη ή τακρόλιμους(tacrolimus, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος). Η νεφρική λειτουργία πρέπει να ελέγχεται τακτικά όταν η etoricoxib και κάποιο από αυτά τα φάρμακα χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό
- Διγοξίνη (φάρμακο που χρησιμοποιείται για την καρδιακή ανεπάρκεια και τον άτακτο καρδιακό ρυθμό) Οι ασθενείς με υψηλό κίνδυνο από την τοξικότητα της διγοξίνης θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά όταν χορηγούνται ταυτόχρονα etoricoxib με την διγοξίνη
- Μινοξιδίλη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται στη θεραπεία της υπέρτασης)
- Σαλβουταμόλη δισκία ή πόσιμο διαλυμα(ένα φάρμακο για το άσθμα)
- Από του στόματος αντισυλληπτικά.
- Κετοконаζόλη
- Θεραπεία Υποκατάστασης Ορμονών

Το ETORICOXIB μπορεί να λαμβάνεται ταυτόχρονα με ασπιρίνη (ακετυλοσαλικυλικό οξύ) σε χαμηλές δόσεις ,όπως δόσεις που χορηγούνται για την καρδιαγγειακή προφύλαξη Εάν λαμβάνετε ήδη χαμηλή δόση ασπιρίνης για καρδιαγγειακή προστασία, δεν θα πρέπει να διακόψετε χωρίς να συμβουλευτείτε τον γιατρό σας ,διότι το ETORICOXIB δεν μπορεί να υποκαταστήσει την ασπιρίνη (ακετυλοσαλικυλικό οξύ). Θα πρέπει να ενημερωθείτε ότι ο κίνδυνος στομαχικών ελκών είναι μεγαλύτερος εάν λαμβάνετε ασπιρίνη μαζί με ETORICOXIB και, δεν πρέπει να λαμβάνετε άλλα αντιφλεγμονώδη φάρμακα ή υψηλότερες δόσεις ασπιρίνης (ακετυλοσαλικυλικό οξύ) ενώ λαμβάνετε ETORICOXIB.

2.6 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το ETORICOXIB πρέπει να λαμβάνεται απο το στόμα, μια φορά την ημέρα.

Το ETORICOXIB μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει για τη δόση του ETORICOXIB που πρέπει να πάρετε καθώς και για το χρονικό διάστημα που πρέπει να ακολουθήσετε αυτή την αγωγή.

Είναι σημαντικό να λαμβάνετε το ETORICOXIB σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας.

Να μην υπερβαίνετε τη συνιστώμενη δόση για τη θεραπεία της κατάστασής σας.

Οστεοαρθρίτιδα

Η συνιστώμενη δόση είναι 60 mg μία φορά την ημέρα.

Ρευματοειδής Αρθρίτιδα

Η συνιστώμενη δόση είναι 90 mg μία φορά την ημέρα

Ουρική αρθρίτιδα

Η συνιστώμενη δόση είναι 120 mg μία φορά την ημέρα, η οποία πρέπει να λαμβάνεται μόνο κατά τη διάρκεια του οξύ πόνου.

Δόσεις μεγαλύτερες από αυτές που συνιστώνται για κάθε περίπτωση δεν έχουν εμφανίσει επιπρόσθετη αποτελεσματικότητα ή δεν έχουν μελετηθεί. Για αυτό το λόγο, η δόση που αναφέρεται για κάθε περίπτωση είναι η μέγιστη συνιστώμενη δόση.

Η δοσολογία για οστεοαρθρίτιδα (OA) δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 60mg ημερησίως.

Η δοσολογία για ρευματοειδή αρθρίτιδα (RA) δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 90mg ημερησίως.

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

Επειδή οι κίνδυνοι για το καρδιαγγειακό σύστημα με τη 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 επανεκτιμείται περιοδικά, ιδιαίτερα σε ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα (βλέπε λήμματα 2.3, 2.4. και 2.8).

Ηπατική ανεπάρκεια:

Σε ασθενείς με ήπια ηπατική ανεπάρκεια δεν πρέπει να υπερβαίνεται η δόση των 60 mg άπαξ ημερησίως. Σε ασθενείς με μέτρια ηπατική ανεπάρκεια η συνιστώμενη δόση των 60 mg κάθε δεύτερη μέρα δεν πρέπει να υπερβαίνεται. Η κλινική εμπειρία είναι περιορισμένη ειδικά στους ασθενείς με μέτρια ηπατική ανεπάρκεια και ως εκ τούτου συνιστάται προσοχή.

Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία στους ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, για αυτό το λόγο, η χορήγησή του αντενδείκνυται σε αυτούς τους ασθενείς (βλέπε 2.3 Αντενδείξεις).

Νεφρική ανεπάρκεια:

Δεν είναι απαραίτητη οποιαδήποτε αναπροσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης ≥ 30 ml/min. Αντενδείκνυται η χορήγηση του etoricoxib σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min (βλέπε Αντενδείξεις).

Παιδιατρική χρήση: Η etoricoxib δεν ενδείκνυται για χορήγηση σε παιδιά και εφήβους ηλικίας μικρότερης των 16 ετών.

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει για τη δόση του ETORICOXIB που πρέπει να πάρετε.

Είναι σημαντικό να λαμβάνετε το ETORICOXIB σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας.

2.7 Υπερδοσολογία – Αντιμετώπιση

Δεν πρέπει να λαμβάνετε περισσότερα δισκία από αυτά που σας έχει συνταγογραφήσει ο γιατρός σας.

Εάν λάβετε περισσότερα δισκία ETORICOXIB από αυτά που σας έχουν συνταγογραφηθεί, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας.

2.8 **Ανεπιθύμητες Ενέργειες**

Σε κλινικές μελέτες, η ετορικοξίμητη αξιολογήθηκε ως προς την ασφάλεια σε περίπου 4800 άτομα συμπεριλαμβανομένων περίπου 3400 ασθενών με οστεοαρθρίτιδα (ΟΑ), ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ) ή οσφυαλγία (περίπου 600 ασθενείς με ΟΑ ή ΡΑ ακολουθούσαν αγωγή για ένα έτος ή περισσότερο).

Σε κλινικές μελέτες, το προφίλ ανεπιθυμητών ενεργειών ήταν παρόμοιο στην θεραπεία με ετορικοξίμητη για ένα χρόνο ή περισσότερο για την ΟΑ ή ΡΑ.

Σε μια κλινική μελέτη για οξεία ουρική αρθρίτιδα, οι ασθενείς έλαβαν ετορικοξίμητη 120 mg μια φορά ημερησίως για οκτώ ημέρες. Το σύνολο των ανεπιθυμητών ενεργειών σε αυτή την μελέτη ήταν παρόμοιο με αυτό που έχει αναφερθεί στις συνδυασμένες μελέτες για ΟΑ, ΡΑ και χρόνια οσφυαλγία.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες σε ποσοστό μεγαλύτερο από το placebo, σε ασθενείς με ΟΑ ή ΡΑ ή χρόνια οσφυαλγία, που ελάμβαναν αγωγή με ετορικοξίμητη 60 mg ή 90 mg για διάστημα έως 12 εβδομάδες ή από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου:

(Πολύ Συχνές (>1/10) Συχνές (≥1/100, <1/10), Οχι συχνές (≥1/1000, <1/100), Σπάνιες (>1/10,000, < 1/1,000), Πολύ Σπάνιες (<1/10,000) συμπεριλαμβανομένων των μεμονωμένων περιπτώσεων)

Μολύνσεις και λοιμώξεις:

Οχι συχνές: γαστρεντερίτιδα, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού, λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος :

Πολύ Σπάνιες: αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένου του αγγειοοιδήματος, των αναφυλακτικών/αναφυλακτοειδών αντιδράσεων.

Διαταραχές του μεταβολισμού και της διατροφής :

Συχνές: οίδημα/κατακράτηση υγρών

Οχι συχνές: αύξηση ή μείωση της όρεξης, αύξηση βάρους.

Ψυχιατρικές διαταραχές :

Οχι συχνές: άγχος, κατάθλιψη, μειωμένη πνευματική οξύτητα.

Πολύ Σπάνιες: σύγχυση, παραισθήσεις.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος:

Συχνές: ζάλη, κεφαλαλγία.

Οχι συχνές: δυσγευσία, αϋπνία, παραισθησία/υπαισθησία, υπνηλία.

Διαταραχές των οφθαλμών :

Οχι συχνές: θάμβος οράσεως

Διαταραχές των ώτων και του λαβυρίνθου :

Οχι συχνές: εμβοές

Καρδιακές διαταραχές :

Οχι συχνές: συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, μη ειδικές αλλαγές του ΗΚΓ, έμφραγμα του μυοκαρδίου*.

Αγγειακές διαταραχές :

Συχνές: υπέρταση

Όχι συχνές: ερυθρίαση, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο*.

Πολύ Σπάνιες : κρίση υπέρτασης.

* Σύμφωνα με αναλύσεις μακροχρόνιων ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο ή με ενεργό φάρμακο κλινικών μελετών, μερικοί εκλεκτικοί αναστολείς της COX-2 έχουν συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο σοβαρών θρομβωτικών αρτηριακών επεισοδίων, περιλαμβανομένου του εμφράγματος του μυοκαρδίου και του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Η απόλυτη αύξηση του κινδύνου για τέτοια συμβάματα δεν φαίνεται να υπερβαίνει το 1% ανά έτος με βάση τα υπάρχοντα δεδομένα (όχι συχνή)

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος :

Όχι συχνές: βήχας, δύσπνοια, επίσταξη.

Πολύ Σπάνιες : βρογχόσπασμος.

Γαστρεντερικές διαταραχές :

Συχνές: γαστρεντερικές διαταραχές (π.χ. κοιλιακό άλγος, μετεωρισμός, οπισθοστερνικός καύσος) διάρροια, δυσπεψία, δυσφορία από το επιγάστριο, ναυτία.

Όχι συχνές: κοιλιακή διάταση, παλινδρόμηση οξέος, μεταβολή της κινητικότητας του εντέρου δυσκοιλιότητα, ξηροστομία, γαστροδωδεκαδακτυλικό έλκος, σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου , ισοφαγίτιδα, στοματικές εξελκώσεις, έμετος.

Πολύ σπάνιες : πεπτικά έλκη συμπεριλαμβανομένης της γαστρεντερικής διάτρησης και αιμορραγίας (κυρίως στους ηλικιωμένους).

Ηπατοχολικές διαταραχές:

Πολύ Σπάνιες : ηπατίτιδα.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού :

Όχι συχνές: εκχύμωση, οίδημα του προσώπου, κνησμός, εξάνθημα.

Πολύ Σπάνιες: κνίδωση, σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση.

Μυοσκελετικές διαταραχές, διαταραχές των συνδετικών ιστών και των οστών:

Όχι συχνές: μυϊκές κράμπες/συσπάσεις, μυοσκελετικός πόνος/ακαμψία.

Διαταραχές των νεφρών και του ουροποιητικού συστήματος :

Όχι συχνές: πρωτεϊνουρία

Πολύ σπάνιες: νεφρική ανεπάρκεια, συμπεριλαμβανομένης της νεφρικής βλάβης , συνήθως αντιστρεπτή μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλέπε λήμμα 2.4)

Γενικές διαταραχές και ενοχλήσεις στη θέση χορήγησης :

Συχνές: αδυναμία/κόπωση, νόσος παρόμοια της γρίπης.

Όχι συχνές: θωρακικό άλγος

Έρευνες:

Συχνές: αύξηση ALT (αμινοτρανφεράση αλανίνης), αύξηση AST (αμινοτρανφεράση ασπαρτάμης).

Όχι συχνές: αύξηση αζώτου ουρίας αίματος ,αύξηση της φωσφοκινάσης της κρεατινίνης, μείωση του αιματοκρίτη, μείωση της αιμοσφαιρίνης, υπερκαλιαιμία, μείωση των λευκοκυττάρων, μείωση των αιμοπεταλίων, αύξηση της κρεατινίνης ορού,αύξηση του ουρικού οξέος (βλέπε λήμμα 2.4).

Οι ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί ως σχετιζόμενες με τη χορήγηση ΜΣΑΦ και δεν μπορούν να αποκλεισθούν για την ετορικοξίμπη: νεφροτοξικότητα συμπεριλαμβανομένης της ενδιάμεσης νεφρίτιδας, και του νεφρωσικού συνδρόμου ηπατοτοξικότητα συμπεριλαμβανομένης της ηπατικής ανεπάρκειας, του ικτέρου και παγκρεατίτιδας.

2.9 Τι πρέπει να γνωρίζετε σε περίπτωση που παραλείψετε κάποια δόση

Είναι σημαντικό να λαμβάνετε το ETORICOXIB όπως έχει συνταγογραφηθεί από το γιατρό σας.

Εάν παραλείψετε μία δόση, μην πάρετε επιπλέον δόση για να την καλύψετε, αλλά συνεχίστε με το κανονικό σας δοσολογικό σχήμα την επόμενη ημέρα.

2.10 Ημερομηνία λήξης

Μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στη συσκευασία μετά το Ημ.Λήξεως.

Τα δύο πρώτα νούμερα δείχνουν το μήνα και τα επόμενα δύο το έτος.

2.11 Ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη φύλαξη/χειρισμό του προϊόντος

Διατηρείτε το ETORICOXIB και όλα τα φάρμακα σε ασφαλές μέρος μακριά από τα παιδιά.

Μην λαμβάνετε τα δισκία μετά την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στην συσκευασία.

2.12 Ημερομηνία τελευταίας αναθεώρησης του φύλλου οδηγιών.

3. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΟΡΘΟΛΟΓΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Το φάρμακο αυτό σας το έγραψε ο γιατρός σας μόνο για το συγκεκριμένο ιατρικό σας πρόβλημα. Δεν θα πρέπει να το δίνετε σε άλλα άτομα ή να το χρησιμοποιείτε για κάποια άλλη πάθηση, χωρίς προηγουμένως να έχετε συμβουλευθεί το γιατρό σας.

- Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας εμφανισθεί κάποιο πρόβλημα με το φάρμακο, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας.
- Εάν έχετε οποιαδήποτε ερωτηματικά γύρω από τις πληροφορίες που αφορούν το φάρμακο που λαμβάνετε ή χρειάζεστε καλύτερη ενημέρωση για το ιατρικό σας πρόβλημα μη διστάσετε να ζητήσετε τις πληροφορίες αυτές από το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας.
- Για να είναι αποτελεσματικό και ασφαλές το φάρμακο που σας χορηγήθηκε θα πρέπει να λαμβάνεται σύμφωνα με τις οδηγίες που σας δόθηκαν.
- Για την ασφάλειά σας και την υγεία σας είναι απαραίτητο να διαβάσετε με προσοχή κάθε πληροφορία που αφορά το φάρμακο που σας χορηγήθηκε.
- Να μη διατηρείτε τα φάρμακα σε ερμάρια του λουτρού, γιατί η ζέστη και η υγρασία μπορεί να αλλοιώσουν το φάρμακο και να το καταστήσουν επιβλαβές για την υγεία σας.
- Να μην κρατάτε φάρμακα που δεν τα χρειάζεστε πλέον ή που ήδη έχουν λήξει.
- Για μεγαλύτερη ασφάλεια φυλάξτε όλα τα φάρμακα σε ασφαλές μέρος μακριά από τα παιδιά.

4. ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ

Το φάρμακο αυτό χορηγείται μόνο με ιατρική συνταγή

Γ) Οι δικαιούχοι και αντιπρόσωποι υποχρεούνται για την εφαρμογή της ανωτέρω εγκυκλίου

Αποδέκτες για ενέργεια :

1. Υπουργείο Υγείας & Κοινωνικής Αλληλεγγύης
Δ/ση Φαρμάκων & Φαρμακείων
Αριστοτέλους 17, 101 87 Αθήνα

Η ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ ΔΥΕΠ

2. Υπ. Απασχόλησης & Κοινωνικής Προστασίας
Γενική Γραμματεία Κοινωνικών Ασφαλίσεων
Δ/ση Ασφάλισης Ασθένειας & Μητρότητας
Σταδίου 29, 101 10 Αθήνα

Δρ. Α. ΚΟΥΤΣΟΥΚΗ

3. Πανελλήνιο Ιατρικό Σύλλογο
Πλουτάρχου 3, 106 75 Αθήνα
(με την παράκληση ενημέρωση των
τοπικών Ιατρικών Συλλόγων της χώρας)

ΘΕΩΡΗΘΗΚΕ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΚΡΙΒΕΙΑ
Ο ΠΡΟΪΣΤΑΜΕΝΟΣ
ΓΕΝΙΚΗΣ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑΣ

4. Πανελλήνια Ένωση Φαρμακοποιών
Κορύζη 6, 117 43 Αθήνα

5. Πανελλήνιο Φαρμακευτικό Σύλλογο
Πειραιώς 134 & Αγαθημέρου
118 54 Αθήνα

(με την παράκληση ενημέρωσης των
τοπικών Φαρμακευτικών Συλλόγων της χώρας)

6. Πανελλήνια Ένωση Φαρμακοποιών
Νοσηλευτικών Ιδρυμάτων
Μιχαλακοπούλου 99, 115 27 Αθήνα

7. ΙΚΑ-Φαρμ/κή Υπηρεσία
Αγ.Κων/νου 8, 102 41 Αθήνα

8. ΤΕΒΕ- Φαρμ/κή Υπηρεσία
Αγ.Κων/νου 5, 103 51 Αθήνα

9. ΟΓΑ Κλάδος Φαρμακευτικής Περίθαλψης
Πατησίων 30, 106 77 Αθήνα

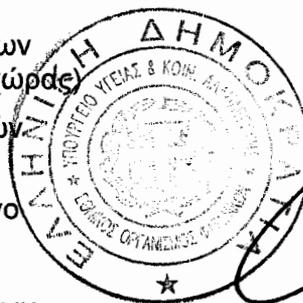
10. Οίκος Ναύτου Πειραιώς
Κ.Παλαιολόγου 15
185 35 Πειραιάς

11. Οίκος Ναύτου Αθήνας
Γλαύστωνος 2 & Πατησίων
106 77 Αθήνα

12. Κέντρο Δηλητηριάσεων
Νοσοκομείο Παίδων "Π. & Α. Κυριακού"
115 27 Γουδί

✓ 13. ΣΦΕΕ
Λ.Βασ. Γεωργίου 50 & Μ. Ασίας
152 33 Χαλάνδρι

14. Πανελλήνια Ένωση Φαρμακοβιομηχανίας
Δεληγιώργη 12, 104 37 Αθήνα



[Handwritten signature]
ΕΛΕΝΗ ΑΡΓΥΡΟΠΟΥΛΟΥ

15. Σύλλογο Αντι/πτων Φαρμακευτικών Ειδών & Ειδικοτήτων
Οδός Τατοΐου
18ο χλμ. Εθνικής οδού Αθηνών-Λαμίας
146 10 Ν. ΕΡΥΘΡΑΙΑ
16. Δελτίο Αγορανομίας
Πάνεπιστημίου 42, 106 79 Αθήνα
17. Μη μέλη Συλλόγων
(όπως ο πίνακας)

ΕΣΩΤΕΡΙΚΗ ΔΙΑΝΟΜΗ:

1. Δ/ση Αξιολόγησης Προϊόντων
 - α) Τμήμα Αξιολόγησης Φαρμάκων
 - β) Τμήμα Γραμματείας Επιστημονικού Συμβουλίου Εγκρίσεων
2. Δ/ση Πληροφόρησης & Δημ. Σχέσεων
3. Δ/ση Φαρ/κών Μελετών & Έρευνας
4. Δ/ση Εργαστηρίων
5. Δ/ση Δ/κών Υπηρεσιών Ελέγχου Προϊόντων
 - α) Τμήμα Γενικού Αρχείου
 - β) Τμήμα Μηχ. Ενημέρωσης
 - γ) Τμήμα Έκδοσης & Κωδ. Αποφάσεων
6. Γραμματεία Δευτεροβάθμιου Επιστημονικού Συμβουλίου
εγκ.2006