

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Remberix 60 mg plėvele dengtos tabletės
Remberix 90 mg plėvele dengtos tabletės
Remberix 120 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 60 mg etorikoksibo (*Etoricoxibum*).
Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 90 mg etorikoksibo (*Etoricoxibum*).
Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 120 mg etorikoksibo (*Etoricoxibum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Natris (tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg)).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengtos tabletės.

60 mg tabletės: tamsiai žalios, obuolio formos, abipus išgaubtos, plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „60“, o kita pusė lygi; matmenys 7,1 x 7,3 mm ± 7,5 %.

90 mg tabletės: baltos, obuolio formos, abipus išgaubtos, plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „90“, o kita pusė lygi; matmenys 8,1 x 8,3 mm ± 7,5 %.

120 mg tabletės: blankiai žalios, obuolio formos, abipus išgaubtos, plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „120“, o kita pusė lygi; matmenys 8,9 x 9,2 mm ± 7,5 %.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Etorikoksibas skirtas suaugusiųjų ir 16 metų bei vyresnių paauglių osteoartrito (OA), reumatoidinio artrito (RA) ir ankilozinio spondilito simptominiam gydymui bei ūminio podagrinio artrito sukulto skausmo ir uždegimo požymių lengvinimui.

Etorikoksibas skirtas suaugusiųjų ir 16 metų bei vyresnių paauglių odontologinės operacijos sukulto vidutinio stiprumo skausmo trumpalaikiam malšinimui.

Sprendimas skirti vartoti selektyvų COX-2 inhibitorių turi būti paremtas konkretaus paciento bendrosios rizikos įvertinimu (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Kadangi didėjant etorikoksibo dozei ir ilgėjant vartojimo trukmei padidėja širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų rizika, vaistinio preparato reikia vartoti kiek įmanoma trumpiau ir mažiausią veiksmingą paros dozę. Būtina reguliariai įvertinti paciento, ypač sergančio osteoartritu, poreikį simptominiam gydymui ir organizmo atsaką į gydymą (žr. 4.3, 4.4, 4.8 ir 5.1 skyrius).

Osteoartritas

Rekomenduojama dozė yra 30 mg vieną kartą per parą. Kai kuriems pacientams, kuriems simptomai lengvėja nepakankamai, veiksmingumas gali pagerėti dozę padidinus iki 60 mg vieną kartą per parą. Jeigu teigiamo gydymo poveikio nėra, reikia apsvarstyti kitas gydymo galimybes.

Reumatooidinis artritas

Rekomenduojama dozė yra 60 mg vieną kartą per parą. Kai kuriems pacientams, kuriems simptomai lengvėja nepakankamai, dozės padidinimas iki 90 mg vieną kartą per parą gali padidinti veiksmingumą. Kai paciento būklė tampa kliniškai stabili, gali būti tikslinga sumažinti dozę iki 60 mg vieną kartą per parą. Jeigu teigiamo gydymo poveikio nėra, reikia apsvarstyti kitas gydymo galimybes.

Ankilozinis spondilitas

Rekomenduojamoji dozė yra 60 mg vieną kartą per parą. Kai kuriems pacientams, kuriems simptomai lengvėja nepakankamai, dozės padidinimas iki 90 mg vieną kartą per parą gali padidinti veiksmingumą. Kai paciento būklė tampa kliniškai stabili, gali būti tikslinga sumažinti dozę iki 60 mg vieną kartą per parą. Jeigu teigiamo gydymo poveikio nėra, reikia apsvarstyti kitas gydymo galimybes.

Ūminio skausmo būklės

Esant ūminiam skausmui etorikoksibo galima vartoti tik ūminių simptomų laikotarpiu.

Ūminis podagrinis artritas

Rekomenduojama dozė yra 120 mg vieną kartą per parą. Ūminio podagrinio artrito klinikinių tyrimų metu etorikoksibas buvo vartojamas 8 paras.

Skausmas po odontologinės operacijos

Rekomenduojama dozė yra 90 mg vieną kartą per parą, galima vartoti ne ilgiau kaip 3 paras. Kai kuriems pacientams greta minėto trijų parų gydymo etorikoksibu kurso po operacijos gali prireikti papildomo nuskausminimo.

Didesnės negu rekomenduojamosios kiekvienai indikacijai dozės arba neparodė papildomo veiksmingumo, arba nebuvo tirtos. Todėl:

Dozė OA negali viršyti 60 mg dozės per parą.

Dozė RA ir ankiloziniam spondilitui negali viršyti 90 mg per parą.

Dozė ūminei podagrai negali viršyti 120 mg per parą ir turi būti vartojama daugiausia 8 gydymo paras.

Dozė ūminiam skausmui po odontologinės operacijos malšinti negali viršyti 90 mg per parą ir turi būti vartojama daugiausia 3 paras.

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

Senyviems pacientams dozės koreguoti nereikia. Kaip ir vartojant kitus vaistinius preparatus, gydyti senyvus pacientus reikia atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra lengvas kepenų nepakankamumas (5-6 balai pagal *Child-Pugh*), nepaisant indikacijos, negalima viršyti 60 mg vieną kartą per parą dozės. Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų nepakankamumas (7-9 balai pagal *Child-Pugh*), nepaisant indikacijos, negalima viršyti 30 mg vieną kartą per parą dozės.

Klinikinės patirties gydant pacientus, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, yra nedaug, todėl patariama būti atsargiems. Klinikinės patirties gydant pacientus, kuriems nustatytas sunkus kepenų nepakankamumas (≥ 10 balų pagal *Child-Pugh*), nėra, todėl tokiems pacientams etorikoksibo vartoti draudžiama (žr. 4.3, 4.4 ir 5.2 skyrius).

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams, kurių kreatinino klirensas ≥ 30 ml/min, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurių kreatinino klirensas < 30 ml/min, etorikoksibo vartoti draudžiama (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Vaikų populiacija

Etorikoksibo jaunesniems kaip 16 metų vaikams bei paaugliams vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Vartojimo metodas

Remberix skirtas vartoti per burną, jį galima vartoti valgio metu arba nevalgius. Vaistinio preparato vartojant nevalgius, Remberix veikimas gali prasidėti greičiau. Į tai reikia atsižvelgti, kai reikalingas greitas simptomų palengvinimas.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Aktyvi peptinė opa arba aktyvus kraujavimas iš virškinimo trakto (VT).
- Pacientai, kuriems po acetilsalicilo rūgšties arba nesteroidinių vaistų nuo uždegimo (NVNU), įskaitant ir COX-2 (ciklooksigenazės-2) inhibitorius, pavartojimo pasireiškė bronchų spazmas, ūminis rinitas, nosies polipai, angioneurozinė edema, dilgėlinė arba alergijos tipo reakcijų.
- Nėštumas ir žindymas (žr. 4.6 ir 5.3 skyrius).
- Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (albumino koncentracija serume < 25 g/l arba ≥ 10 balų pagal *Child-Pugh* klasifikaciją).
- Apskaičiuotasis inkstų kreatinino klirensas < 30 ml/min.
- Jaunesni kaip 16 metų vaikai ir paaugliai.
- Uždegiminė žarnų liga.
- Stazinis širdies nepakankamumas (II-IV klasės pagal *NYHA*).
- Arterinė hipertenzija sergantys pacientai, kuriems kraujospūdis nuolat didesnis kaip 140/90 mmHg ir nėra tinkamai kontroliuojamas.
- Nustatyta išeminė širdies liga, periferinių arterijų liga ir (arba) smegenų kraujagyslių liga.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Poveikis virškinimo traktui

Etorikoksibu gydytiems pacientams pasireiškė viršutinio virškinimo trakto komplikacijų (perforacijų, opų arba kraujavimų). Kai kurios iš jų baigėsi mirtimi.

Atsargumas patartinas gydant pacientus, kuriems yra didžiausia su NVNU vartojimu susijusių virškinimo trakto komplikacijų rizika, t. y. senyvus pacientus, pacientus, kurie kartu vartoja bet kokio kito NVNU arba acetilsalicilo rūgšties, arba pacientus, kuriems yra buvusi virškinimo trakto liga, tokia kaip išopėjimas arba VT kraujavimas.

Etorikoksibo vartojant kartu su acetilsalicilo rūgštimi (netgi mažomis dozėmis), nepageidaujamo poveikio virškinimo traktui (virškinimo trakto opų arba kitokių virškinimo trakto komplikacijų) rizika dar labiau padidėja. Saugumas VT reikšmingai nesiskyrė, kai ilgalaikiuose klinikiniuose tyrimuose buvo vartojama selektyvių COX-2 inhibitorių kartu su acetilsalicilo rūgštimi, palyginus su NVNU vartojimu kartu su acetilsalicilo rūgštimi (žr. 5.1 skyrių).

Poveikis širdies ir kraujagyslių sistemai

Klinikiniai tyrimai rodo, kad selektyvių COX-2 inhibitorių grupės vaistiniai preparatai gali būti susiję su trombozinių reiškinių rizika (ypač miokardo infarkto [MI] ir insulto), palyginus su placebo ir kai kuriais kitais NVNU. Kadangi didinant etorikoksibo dozę ir vartojimo trukmę galima didesnė širdies ir kraujagyslių sutrikimų rizika, reikia kiek įmanoma trumpiau vartoti mažiausią veiksmingą vaistinio preparato paros dozę. Būtina reguliariai įvertinti paciento, ypač sergančio osteoartritu, poreikį simptominiam gydymui ir organizmo atsaką į gydymą (žr. 4.2, 4.3, 4.8 ir 5.1 skyrius).

Pacientus, kuriems yra reikšmingų širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų rizikos veiksnių (pvz., hipertenzija, hiperlipidemija, cukrinis diabetas, rūkymas), gydyti etorikoksibu galima tik atidžiai tai apsvarsčius (žr. 5.1 skyrių).

COX-2 selektyvūs inhibitoriai turi nepakankamą antitrombocitinį poveikį, todėl jie negali pakeisti acetilsalicilo rūgšties, vartojamos širdies ir kraujagyslių tromboembolinių ligų profilaktikai. Dėl to antitrombocitinio gydymo nutraukti negalima (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius).

Poveikis inkstams

Inkstų prostaglandinai gali atlikti kompensacinį vaidmenį palaikant inkstų perfuziją. Todėl vartojant etorikoksibą, kai yra pablogėjusi inkstų perfuzija, gali formuotis mažiau prostaglandinų, dėl to dar labiau sumažėti inkstų kraujotaka bei sutrikti inkstų funkcija. Didžiausia tokios organizmo reakcijos rizika yra pacientams, kuriems jau anksčiau nustatytas reikšmingas inkstų funkcijos sutrikimas, nekompensuotas širdies nepakankamumas arba cirozė. Turi būti apgalvota tokių pacientų inkstų funkcijos stebėseną.

Skysčių susilaikymas, edema ir hipertenzija

Pacientams vartojantiems etorikoksibą, kaip ir kitų žinomų prostaglandinų sintezę slopinančių vaistinių preparatų, buvo nustatytas skysčių susilaikymas, edema ir hipertenzija. Visi nesteroidiniai vaistiniai preparatai nuo uždegimo (NVNU), įskaitant etorikoksibą, gali būti susiję su stazinio širdies nepakankamumo simptomų atsiradimu arba pasikartojimu. Informaciją apie etorikoksibo dozės ir atsako ryšį rasite 5.1 skyriuje. Atsargumo priemonių reikia laikytis pacientams, kuriems yra buvęs širdies nepakankamumas, kairiojo skilvelio funkcijos sutrikimas arba hipertenzija, ir pacientams, kuriems jau yra edema dėl kokios nors kitos priežasties. Jeigu šių pacientų būklė akivaizdžiai blogėja, reikia imtis tinkamų priemonių, įskaitant etorikoksibo vartojimo nutraukimą.

Etorikoksibas, ypač vartojamas didelėmis dozėmis, gali būti susijęs su dažnesne ir sunkesne hipertenzija, negu kai kurie kiti NVNU ir selektyvūs COX-2 inhibitoriai. Todėl, prieš pradedant gydyti etorikoksibu, reikia sureguliuoti padidėjusį kraujospūdį (žr. 4.3 skyrių) ir jo stebėjimui skirti ypatingą dėmesį gydymo etorikoksibu metu. Kraujospūdį reikia stebėti dvi savaites nuo gydymo pradžios ir reguliariai vėliau. Jeigu kraujospūdis reikšmingai padidėja, turi būti apgalvotas alternatyvus gydymas.

Poveikis kepenims

Gauta pranešimų, kad klinikinių tyrimų metu maždaug 1 % pacientų, kurie iki vienerių metų vartojo etorikoksibą po 30 mg, 60 mg ir 90 mg vieną kartą per parą, pasireiškė alanino aminotransferazės (ALT) ir (arba) aspartato aminotransferazės (AST) aktyvumo padidėjimas (maždaug tris ir daugiau kartų viršijantis viršutinę normos ribą).

Reikia stebėti pacientus, kuriems yra sutrikusią kepenų funkciją rodančių simptomų ir (arba) požymių arba yra atliktas nenormalius kepenų funkcijos pokyčius rodantis tyrimas. Jeigu pasireiškia kepenų nepakankamumo požymiai arba jeigu yra tyrimais nustatyta nuolatinių kepenų funkcijos pokyčių (tris kartus viršijančių viršutinę normos ribą), etorikoksibo vartojimą reikia nutraukti.

Bendra informacija

Jei gydymo metu sutrinka kurios nors anksčiau minėtos paciento organų sistemos funkcija, reikia imtis atitinkamų priemonių ir apsvarstyti, ar etorikoksibo vartojimo nevertėtų nutraukti. Senyviems pacientams, taip pat pacientams, kurių inkstų, kepenų ar širdies funkcija yra sutrikusi, reikalinga tinkama medicininė priežiūra.

Daug skysčių netekę pacientai etorikoksibą turi pradėti vartoti atsargiai. Prieš pradedant gydyti etorikoksibu, patartina koreguoti skysčių kiekį.

Vartojant NVNU ir kai kuriuos selektyvius COX-2 inhibitorius po jų registracijos buvo pastebėtos labai retos sunkios odos reakcijos, kai kurios iš jų pasibaigusios mirtimi, įskaitant eksfoliacinį dermatitą, Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromą ir toksinę epidermio nekrolizę (žr. 4.8 skyrių). Gydymo pradžioje tokių reakcijų rizika pacientui yra didžiausia; daugeliu atvejų reakcijos

prasideda per pirmąjį gydymo mėnesį. Etorikoksibą vartojusiems pacientams buvo pastebėtos sunkios padidėjusio jautrumo reakcijos, pvz., anafilaksija ir angioneurozinė edema (žr. 4.8 skyrių). Pacientams, kuriems anksčiau buvo pasireiškusį padidėjusio jautrumo reakcija į bet kurį vaistinių preparatų, vartojant kai kuriuos selektyvius COX-2 inhibitorius padidėja odos reakcijų rizika. Vos tik pasireiškus pirmiesiems odos išbėrimo, gleivinės pažeidimo ar kitiems padidėjusio jautrumo požymiams etorikoksibo vartojimą reikia nutraukti.

Etorikoksibas gali maskuoti karščiavimą ir kitus uždegimo požymius.

Reikia laikytis atsargumo etorikoksibo vartojant kartu su varfarinu arba kitais geriamaisiais antikoaguliantais (žr. 4.5 skyrių).

Etorikoksibo, kaip ir visų ciklooksigenazę (prostaglandinų sintezę) slopinančių vaistinių preparatų, nerekomenduojama vartoti pastoti ketinančioms moterims (žr. 4.6, 5.1 ir 5.3 skyrius).

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Farmakodinaminė sąveika

Geriamieji antikoaguliantai. Nuolat varfarinu gydytiems asmenims etorikoksibo 120 mg kartą per parą vartojimas buvo susijęs su maždaug 13 % padidėjusiu protrombino laiku, apibūdinamu tarptautiniu normalizuotu santykiu (INR, *International Normalised Ratio*). Dėl to geriamųjų antikoagulantų vartojantiems pacientams reikia atidžiai sekti jų protrombino laiką, apibūdinamą INR, ypač per pirmąsias kelias dienas, pradėjus gydymą etorikoksibu arba pakeitus jo dozę (žr. 4.4 skyrių).

Diuretikai, AKF inhibitoriai ir angiotenzino II receptorių blokatoriai. NVNU gali sumažinti diuretikų ir kitų antihipertenzinių vaistinių preparatų veiksmingumą. Kai kuriems pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi (pvz., skysčių netekę arba senyvi pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi), kartu paskyrus AKF inhibitorių arba angiotenzino II receptorių blokatorių ir ciklooksigenazę slopinantį vaistinių preparatų, inkstų funkcija gali dar labiau pablogėti, įskaitant galimą ūminę inkstų nepakankamumą, kuris paprastai yra laikinas. Į šią sąveiką reikia atsižvelgti stebint etorikoksibo kartu su AKF inhibitoriais arba angiotenzino II receptorių blokatoriais vartojančius pacientus. Dėl to tokį derinį reikia skirti atsargiai, ypač senyviems pacientams. Pacientas turi gauti pakankamai skysčių ir turi būti apgalvotas inkstų funkcijos sekimas po sudėtinio gydymo pradžios ir periodiškai po to.

Acetilsalicilo rūgštis. Tyrimo su sveikais žmonėmis metu, etorikoksibas, vartojamas po 120 mg vieną kartą per parą, nusistovėjęs pusiausvyrinei koncentracijai, nedarė įtakos acetilsalicilo rūgšties (po 81 mg vieną kartą per parą) antitrombocitiniam aktyvumui. Etorikoksibo galima vartoti kartu su acetilsalicilo rūgšties dozėmis, skiriamomis širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų profilaktikai (mažomis acetilsalicilo rūgšties dozėmis). Vis dėlto, kai maža acetilsalicilo rūgšties dozė vartojama kartu su etorikoksibu, gali padažnėti VT opų arba kitų komplikacijų, palyginti su vieno etorikoksibo vartojimu. Etorikoksibo nerekomenduojama vartoti kartu su didesnėmis negu širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų profilaktikai vartojamomis acetilsalicilo rūgšties dozėmis arba kitais NVNU (žr. 5.1 ir 4.4 skyrius).

Ciklosporinas ir takrolimuzas. Nors šių vaistinių preparatų sąveika su etorikoksibu netirta, jų vartojimas kartu su bet kuriuo NVNU gali padidinti ciklosporino ar takrolimuzo toksinį poveikį inkstams. Etorikoksibo vartojant kartu su bet kuriuo minėtu vaistiniu preparatu reikia stebėti inkstų funkciją.

Litis. NVNU mažina ličio išskyrimą pro inkstus, todėl ličio kiekis kraujo plazmoje padidėja. Prireikus būtina atidžiai stebėti ličio kiekį kraujyje ir koreguoti ličio dozę, kai šie vaistiniai preparatai vartojami kartu ir kai nutraukiamas NVNU vartojimas.

Metotreksatas. Dviejų klinikinių tyrimų metu buvo tirtas po 60 mg, 90 mg arba 120 mg vieną kartą per parą 7 paras vartoto etorikoksibo poveikis pacientams, kurie reumatoidinio artrito gydymui kartą per savaitę vartojo nuo 7,5 mg iki 20 mg metotreksato dozes. Etorikoksibas, vartotas po 60 mg ir 90 mg, nedarė poveikio metotreksato koncentracijoms plazmoje arba inkstų klirensui. Vieno tyrimo metu etorikoksibas, vartojamas po 120 mg, metotreksato koncentracijai plazmoje arba inkstų klirensui įtakos nedarė, tačiau kito tyrimo metu, 120 mg etorikoksibo 28 % padidino metotreksato koncentracijas plazmoje ir 13 % sumažino metotreksato inkstų klirensą. Metotreksato vartojant kartu su etorikoksibu rekomenduojama tinkamai stebėti, ar nepasireiškia su metotreksato vartojimu susijęs toksinis poveikis.

Geriamieji kontraceptikai. 60 mg etorikoksibo vartojant 21 parą kartu su geriamuoju kontraceptiku, kuriame yra 35 mikrogramai etinilestradiolio (EE) ir nuo 0,5 mg iki 1 mg noretindrono, esant EE pusiausvyrinei koncentracijai, jo $AUC_{0-24val.}$ padidėjo 37 %. 120 mg etorikoksibo dozę vartojant su tuo pačiu geriamuoju kontraceptiku kartu arba po 12 valandų pertraukos, esant EE pusiausvyrinei koncentracijai, jo $AUC_{0-24val.}$ padidėjo nuo 50 % iki 60 %. Ši EE koncentracijos padidėjimą reikia turėti omenyje parenkant geriamąjį kontraceptiką vartoti kartu su etorikoksibu. Padidėjus EE ekspozicijai, gali padažnėti su geriamaisiais kontraceptikais susijusių nepageidaujamų reiškinių (pvz., venų tromboembolijos reiškinių rizikos moterims) atvejai.

Pakaitinė hormonų terapija (PHT). 120 mg etorikoksibo dozę vartojus 28 paras kartu su pakaitine hormonų terapija konjuguotais estrogenais (PREMARIN 0,625 mg), nekonjuguoto estrono, ekvilino ir 17-beta-estradiolio pusiausvyrinės koncentracijos plotas po kreive ($AUC_{0-24val.}$) atitinkamai padidėjo 41 %, 76 % ir 22 %. Rekomenduojamų etorikoksibo dozių (30 mg, 60 mg ir 90 mg) poveikis, jį vartojant nuolat, netirtas. Šių estrogeninių PREMARIN sudedamųjų dalių $AUC_{0-24val.}$, vartojant kartu su 120 mg etorikoksibo, buvo mažesnis daugiau kaip du kartus, lyginant su PREMARIN, vartojamo vieno, ir jo dozę padidinus nuo 0,625 mg iki 1,25 mg. Šių koncentracijų padidėjimo klinikinė reikšmė nežinoma, didesnių PREMARIN dozių vartojimas kartu su etorikoksibu netirtas. Parenkant pomenopauzinę hormonų terapiją derinant kartu su etorikoksibo vartojimu, reikia atsižvelgti į šių estrogenų koncentracijų padidėjimą, nes padidėjusi estrogenų ekspozicija gali padidinti su PHT susijusio nepageidaujamo poveikio riziką.

Prednizonas (prednizolonas). Vaistinių preparatų sąveikos tyrimų metu etorikoksibas kliniškai svarbios įtakos prednizono (prednizolono) farmakokinetikai neturėjo.

Digoksinas. Sveikiems savanoriams etorikoksibo vartojimas po 120 mg vieną kartą per parą 10 parų nepaveikė digoksino pusiausvyrinės koncentracijos $AUC_{0-24val.}$ arba išskyrimo pro inkstus. Digoksino C_{max} padidėjo maždaug 33 %. Daugumai pacientų tai neturi reikšmės. Vis dėlto, etorikoksibą ir digoksiną kartu vartojančius pacientus, kuriems yra didelė digoksino toksinio poveikio rizika, reikia atidžiai stebėti.

Etorikoksibo poveikis vaistiniams preparatams, metabolizuojamiems sulfotransferazių

Etorikoksibas slopina žmogaus sulfotransferazių, ypač SULT1E1, aktyvumą ir buvo įrodyta, kad didina etinilestradiolio koncentraciją kraujo plazmoje. Kadangi šiuo metu trūksta žinių apie daugybinių sulfotransferazių poveikį ir jų klinikinę reikšmę daugeliui vaistinių preparatų vis dar tirama, reikalinga laikytis atsargumo etorikoksibo vartojant kartu su kitais vaistiniais preparatais, kuriuos pirmiausiai metabolizuoja žmogaus sulfotransferazės (pvz., geriamuoju salbutamoliu ir minoksidiliu).

Etorikoksibo poveikis vaistiniams preparatams, metabolizuojamiems CYP izofermentų

Remiantis *in vitro* tyrimais, nesitikima, kad etorikoksibas slopins citochromus P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 arba 3A4. Tyrimo su sveikais savanoriais metu 120 mg etorikoksibo vieną kartą per parą dozė nepaveikė kepenų CYP3A4 aktyvumo, nustatyto eritromicino kvėpavimo testu.

Kitų vaistinių preparatų poveikis etorikoksibo farmakokinetikai

Pagrindinis etorikoksibo metabolizmo kelias priklauso nuo CYP fermentų. Manoma, kad CYP3A4 prisideda prie etorikoksibo metabolizmo *in vivo*. *In vitro* tyrimais nustatyta, kad CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 ir CYP2C19 taip pat gali katalizuoti pagrindinį metabolizmo kelią, bet jų kiekybinis vaidmuo *in vivo* netirtas.

Ketokonazolas. Stiprus CYP3A4 inhibitorius ketokonazolas, skiriamas sveikiems savanoriams po 400 mg vieną kartą per parą 11 parų, kliniškai svarbaus poveikio vienkartinės 60 mg etorikoksibo dozės farmakokinetikai neturėjo (AUC padidėjo 43 %).

Vorikonazolas ir mikonazolas. Kartu su etorikoksibu vartojant stiprius CYP3A4 inhibitorius, geriamąjį vorikonazolą arba lokaliai vartojamą mikonazolo burnos gelį, šiek tiek padidėjo etorikoksibo ekspozicija, tačiau remiantis paskelbtais duomenimis tai nelaikoma kliniškai reikšminga.

Rifampicinas. Etorikoksibo vartojant kartu su stipriu CYP fermentų induktoriumi rifampicinu, etorikoksibo koncentracija plazmoje sumažėjo 65 %. Dėl šios sąveikos, etorikoksibo vartojant kartu su rifampicinu, gali atsinaujinti ligos simptomai. Nors, atsižvelgiant į šiuos duomenis, galima būtų didinti dozę, tačiau didesnės negu kiekvienai indikacijai išvardytos etorikoksibo dozės vartojimas kartu su rifampicinu nebuvo tirtas, todėl tai nėra rekomenduojama (žr. 4.2 skyrių).

Antacidiniai vaistiniai preparatai. Antacidiniai vaistiniai preparatai neturi kliniškai svarbios įtakos etorikoksibo farmakokinetikai.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Klinikinių duomenų apie etorikoksibo vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galima rizika nėščiosioms nežinoma. Kaip ir kiti prostaglandinų sintezę slopinantys vaistiniai preparatai, etorikoksibas paskutiniuoju nėštumo trimestru gali slopinti gimdos susitraukimus ir sukelti priešlaikinį arterinio latako (*ductus arteriosus*) užsidarymą. Etorikoksibo vartoti nėštumo metu draudžiama (žr. 4.3 skyrių). Jei gydymo etorikoksibo metu moteris tampa nėščia, etorikoksibo vartojimą reikia nutraukti.

Žindymas

Nežinoma, ar etorikoksibo išsiskiria į žindančios moters pieną. Etorikoksibo išsiskiria į žindamų žiurkių pieną. Etorikoksibo vartojančioms moterims žindyti draudžiama (žr. 4.3 ir 5.3 skyrius).

Vaisingumas

Etorikoksibo, kaip ir bet kokių veikliųjų medžiagų, kurios slopina COX-2, mėginančioms pastoti moterims vartoti nerekomenduojama.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Pacientai, kuriems pasireiškia svaigulys, svaigimas (*vertigo*) ar mieguistumas, turi vengti vairuoti ar valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Klinikinių tyrimų metu etorikoksibo saugumas buvo vertintas 9 295 asmenims, įskaitant 6 757 pacientus, sergančius osteoartritu (OA), reumatoidiniu artritu (RA), lėtiniu nugaros skausmu arba ankilozinio spondilitu (maždaug 600 OA arba RA sergančių pacientų gydyti vienerius metus arba ilgiau).

Klinikinių tyrimų metu OA ir RA sergantiems pacientams, etorikoksibo vartojusiems vienerius metus ir ilgiau, nepageidaujamo poveikio pobūdis buvo panašus.

Ūminio podagrinio artrito klinikinio tyrimo metu pacientai buvo gydyti etorikoksibu 120 mg vieną kartą per parą doze aštuonias paras. Šio tyrimo metu nepageidaujamo poveikio pobūdis apskritai buvo panašus kaip ir jungtinių OA, RA ir lėtinio nugaros skausmo tyrimų metu.

Saugumo širdies ir kraujagyslių sistemai baigčių nustatymo programoje, trijų aktyviu palyginamuoju vaistiniu preparatu kontroliuotų klinikinių tyrimų jungtiniais duomenimis, 17 412 OA arba RA sergančių pacientų buvo gydyti etorikoksibu (60 mg ar 90 mg doze) vidutiniškai maždaug 18 mėnesių. Saugumo duomenys ir detalės iš šios programos yra pateikti 5.1 skyriuje.

Ūminio pooperacinio dantų skausmo klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 614 etorikoksibu (90 mg ar 120 mg) gydytų pacientų, metu pastebėtas nepageidaujamų reiškinių pobūdis įprastai buvo panašus į pastebėtą jungtinių OA, RA ir lėtinio nugaros skausmo tyrimų metu.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Toliau pateiktas nepageidaujamas poveikis OA, RA, lėtiniu nugaros skausmu arba ankilozinio spondilitu sirgusiems pacientams, kurie iki 12 savaičių vartojo 30 mg, 60 mg arba 90 mg etorikoksibo, neviršijant rekomenduojamos dozės, klinikinių tyrimų metu, MEDAL Programos klinikinių tyrimų, trukusių iki 3,5 metų, metu, trumpalaikių (iki 7 parų) ūminio skausmo tyrimų metu arba vaistinių preparatų pateikus į rinką, buvo pastebėtas dažniau, negu pacientams, kurie vartojo placebo (žr. 1 lentelę).

1 lentelė

Organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos	Dažnio kategorija*
Infekcijos ir infestacijos	Alveolinis osteitas	Dažnas
	Gastroenteritas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, šlapimo takų infekcija	Nedažnas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Anemija (pirmiausiai susijusi su kraujavimu iš virškinimo trakto), leukopenija, trombocitopenija	Nedažnas
Imuninės sistemos sutrikimai	Padidėjęs jautrumas ^{†β}	Nedažnas
	Angioneurozinė edema ir (arba) anafilaksinė ir (arba) anafilaktoidinė reakcija, įskaitant šoką [†]	Retas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Edema ir (arba) skysčių susilaikymas	Dažnas
	Apetito padidėjimas arba praradimas, kūno masės padidėjimas	Nedažnas
Psichikos sutrikimai	Nerimas, depresija, sumažėjęs proto aštrumas, haliucinacijos [†]	Nedažnas
	Sumišimas [†] , neramumas [†]	Retas
Nervų sistemos sutrikimai	Svaigulys, galvos skausmas	Dažnas
	Disgeuzija, nemiga, parestzija ir (arba) hipostezija, mieguistumas	Nedažnas
Akių sutrikimai	Miglotas matymas, konjunktyvitas	Nedažnas
Ausų ir labirintų sutrikimai	Ūžesys (tinnitus), svaigimas (vertigo)	Nedažnas

Širdies sutrikimai	Palpitacija, aritmija [‡]	Dažnas
	Prieširdžių virpėjimas, tachikardija [‡] , stazinis širdies nepakankamumas, nespecifiniai EKG pokyčiai, krūtinės angina [‡] , miokardo infarktas [§]	Nedažnas
Kraujagyslių sutrikimai	Hipertenzija	Dažnas
	Karščio pylimas, galvos smegenų insultas [§] , praeinantis išemijos priepuolis, hipertenzinė krizė [‡] , vaskulitas [‡]	Nedažnas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Bronchų spazmas [‡]	Dažnas
	Kosulys, dusulys, kraujavimas iš nosies	Nedažnas
Virškinimo trakto sutrikimai	Pilvo skausmas	Labai dažnas
	Vidurių užkietėjimas, vidurių pūtimas, gastritas, rėmuo arba atsirūgimas rūgštimi, viduriavimas, nevirškinimas arba diskomfortas epigastriume, pykinimas, vėmimas, stemplės uždegimas, burnos opa	Dažnas
	Pilvo tempimas, žarnyno motorikos pokyčiai, burnos sausmė, skrandžio ir dvylikapirštės žarnos opa, peptinės opos, įskaitant skrandžio ir žarnų perforaciją bei kraujavimą, dirgliosios žarnos sindromas, pankreatitas [‡]	Nedažnas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Padidėjęs ALT aktyvumas, padidėjęs AST aktyvumas	Dažnas
	Hepatitis [‡]	Retas
	Kepenų nepakankamumas [‡] , gelta [‡]	Retas [‡]
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Ekchimozė	Dažnas
	Veido patinimas, niežėjimas, išbėrimas, eritema [‡] , dilgėlinė [‡]	Nedažnas
	Stivenso-Džonsono (<i>Stevens-Johnson</i>) sindromas [‡] , toksinė epidermio nekrolizė [‡] , vaistų sukeltas lokalus odos bėrimas [‡]	Retas [‡]
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Raumenų mėšlungis ir (arba) spazmas, kaulų ir raumenų skausmas ir (arba) sąstingis	Nedažnas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Proteinurija, kreatinino kiekio serume padidėjimas, inkstų nepakankamumas ir (arba) inkstų funkcijos sutrikimas [‡] (žr. 4.4 skyrių)	Nedažnas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Astenija ir (arba) nuovargis, į gripą panaši liga	Dažnas
	Krūtinės skausmas	Nedažnas
Tyrimai	Padidėjęs karbamido kiekis kraujyje, padidėjęs kreatinfosfokinazės aktyvumas, hiperkalemija, padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis	Nedažnas
	Sumažėjęs natrio kiekis kraujyje	Retas

* Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$).

‡ Ši nepageidaujama reakcija buvo pastebėta vaistiniam preparatui esant rinkoje. Jos pateiktas dažnis nustatytas pagal didžiausią dažnį, nustatytą klinikinių tyrimų duomenimis, sukauptais pagal indikaciją ir įteisintą dozę.

† Dažnio grupė „retas“ charakterizuota vadovaujantis preparato charakteristikų santraukos (PCS) rengimo gairėmis (peržiūrėtos 2009-09-02), remiantis nustatyta viršutine 95 % pasikliautinojo intervalo riba 0 reiškinių šiam asmeniui, gydytų etorikoksibu skaičiui, atliekant III fazės duomenų, sukaupų pagal dozę ir indikaciją analizę (n = 15 470).

‡ Terminas „padidėjęs jautrumas“ apima terminus „alergija“, „alergija vaistiniams preparatams“, „padidėjęs jautrumas vaistiniams preparatams“, „padidėjęs jautrumas“, „padidėjęs jautrumas, neklasifikuojamas kitaip“, „padidėjusio jautrumo reakcija“ ir „nespecifinė alergija“.

§ Remiantis ilgalaikių placebo ir veikliąja medžiaga kontroliuotų klinikinių tyrimų duomenimis, selektyvūs COX-2 inhibitoriai yra susiję su padidėjusiu sunkių arterijų trombozės reiškinių, įskaitant miokardo infarktą ir insultą, rizika. Remiantis turimais duomenimis (nedažnas) nėra tikėtina, kad tokių reiškinių absoliučios rizikos padažnėjimas būtų didesnis kaip 1 % per metus.

Apie toliau pateiktus nepageidaujamus poveikius buvo pranešta kartu vartojant NVNU ir jų negalima paneigti etorikoksibui: toksinis poveikis inkstams, įskaitant intersticinį nefritą ir nefrozinį sindromą.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją, pastebėtas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros ar farmacijos specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas, tiesiogiai užpildę pranešimo formą internetu Tarnybos Vaistinių preparatų informacinėje sistemoje <https://vapris.vvkt.lt/vvkt-web/public/nrvSpecialist> arba užpildę Sveikatos priežiūros ar farmacijos specialisto pranešimo apie įtariamą nepageidaujamą reakciją (INR) formą, kuri skelbiama <https://www.vvkt.lt/index.php?1399030386>, ir atsiųsti elektroniniu paštu (adresu NepageidaujamaR@vvkt.lt).

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų metu vienkartinės iki 500 mg etorikoksibo dozės ir kartotinės iki 150 mg per parą vartojant 21 parą etorikoksibo dozės reikšmingo toksinio poveikio nedarė. Gauta pranešimų apie etorikoksibo ūmaus perdozavimo atvejus, nors daugumoje jų apie nepageidaujamą reakciją nepranešta. Dažniausiai stebėtos nepageidaujamos reakcijos atitiko etorikoksibo saugumo charakteristiką (pvz., nepageidaujami virškinimo trakto, širdies arba inkstų reiškiniai).

Perdozavus tikslinga taikyti įprastines palaikomąsias priemones, pavyzdžiui, šalinti neabsorbuotą medžiagą iš VT, taikyti klinikinį stebėjimą ir prireikus pradėti palaikomąjį gydymą.

Hemodialize etorikoksibo pašalinti neįmanoma. Ar jį įmanoma pašalinti taikant peritoninę dializę, nežinoma.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešuždegiminiai ir priešreumatiniai vaistiniai preparatai, NVNU, koksibai, ATC kodas – M01AH05.

Veikimo mechanizmas

Etorikoksibas yra per burną vartojamas selektyvus ciklooksigenazės-2 (COX-2) inhibitorius, vartojamas klinikinėmis dozėmis.

Klinikinių farmakologijos tyrimų metu etorikoksibas, vartojamas iki 150 mg per parą dozėmis, priklausomai nuo dozės, slopino COX-2, bet neslopino COX-1. Etorikoksibas neslopino skrandžio prostaglandinų sintezės ir neveikė trombocitų funkcijos.

Ciklooksigenazė yra atsakinga už prostaglandinų gamybą. Nustatytos dvi ciklooksigenazės izoformos – COX-1 ir COX-2. Įrodyta, kad COX-2 fermento izoformą indukuoja uždegimą skatinantys dirgikliai ir yra daroma prielaida, kad visų pirma ji yra atsakinga už prostanoidinių skausmo, uždegimo ir karščiavimo mediatorių sintezę. Be to, COX-2 dalyvauja ovuliacijoje, implantacijoje ir arterinio latako (*ductus arteriosus*) užsidaryme, inkstų funkcijos reguliavime ir centrinės nervų sistemos funkcijose (karščiavimo indukcija, skausmo suvokimas ir pažinimo funkcija). Ji taip pat gali daryti įtaką opų gijimui. COX-2 nustatyta audinyje aplink skrandžio opas žmonėms, bet jos tiesioginis ryšys su opų gijimu nenustatytas.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Veiksmingumas

Osteoartritu (OA) sergantiems pacientams vartojant 60 mg etorikoksibo vieną kartą per parą, reikšmingai sumažėjo skausmas ir pagerėjo paciento ligos būklės įvertinimas. Šis palankus poveikis buvo pastebėtas jau antrąją gydymo parą ir išsilaikė iki 52 savaičių. Tyrimais įrodyta, kad 30 mg etorikoksibo vieną kartą per parą veiksmingumas daugiau kaip 12 savaičių buvo didesnis negu placebo (vertinant panašiai kaip ir aukščiau paminėtuose tyrimuose). Dozės diapazono tyrimo metu nustatyta, kad 6 gydymo savaites vartojant 60 mg dozę pagerėjimas buvo reikšmingai didesnis visų 3 pagrindinių vertinamųjų baigčių atveju, palyginti su 30 mg doze. 30 mg dozė rankų osteoartrito atveju netirta.

Reumatoidiniu artritu (RA) sergantiems pacientams vartojantiems tiek 60 mg, tiek 90 mg etorikoksibo vieną kartą per parą dozę, reikšmingai pagerėjo skausmo, uždegimo ir judrumo rodikliai. 60 mg ir 90 mg dozių vertinimo tyrimų metu minėti teigiami poveikiai išliko per visą daugiau kaip 12 savaičių trukmės gydymo laikotarpį. Tyrimo, kurio metu 60 mg dozė buvo vertinta lyginant ją su 90 mg doze, rezultatai parodė, kad tiek 60 mg vieną kartą per parą etorikoksibo dozė, tiek 90 mg vieną kartą per parą etorikoksibo dozė buvo veiksmingesnės už placebo. Pagal paciento globalaus skausmo įvertinimo skalę (0-100 mm vaizdinė analogų skalė) 90 mg dozė buvo pranašesnė už 60 mg dozę, o vidutinis pagerėjimas buvo -2,71 mm (95 % PI: -4,98 mm; -0,45 mm).

Pacientams, kuriems pasireiškia ūminio podagrinio artrito priepuoliai, per aštuonias gydymo paras etorikoksibas, vartojamas po 120 mg vieną kartą per parą, sumažino sąnarių vidutinio stiprumo ir stiprų sąnarių skausmą bei uždegimą panašiai kaip indometacinas, vartojamas po 50 mg tris kartus parą. Pradėjus gydymą jau po 4 valandų pastebėtas skausmo palengvėjimas.

Ankiloziniu spondilitu sergantiems pacientams, vartojusiems 90 mg etorikoksibo vieną kartą per parą, reikšmingai sumažėjo stuburo skausmas, uždegimas, sustingimas ir pagerėjo funkcija. Teigiamas etorikoksibo klinikinis poveikis buvo pastebėtas anksčiausiai antrąją gydymo parą nuo gydymo pradžios ir išsilaikė visą 52 savaičių gydymo laikotarpį. Antrojo tyrimo, kurio metu 60 mg dozė buvo vertinta lyginant ją su 90 mg doze, rezultatai parodė, kad 60 mg etorikoksibo paros dozės ir 90 mg etorikoksibo paros dozės veiksmingumas buvo panašus, lyginant su 1000 mg naprokseno paros doze. Nepakankamai reagavusiems į 6 savaičių gydymą 60 mg per parą doze pacientams dozė padidinus iki 90 mg per parą, stuburo skausmo intensyvumo (0-100 mm vaizdinėje analogų skalėje) balas sumažėjo,

lyginant su tęsiamu gydymu 60 mg per parą doze, o vidutinis pagerėjimas buvo -2,70 mm (95 % PI: -4,88 mm; -0,52 mm).

Klinikiniame pooperacinio dantų skausmo įvertinimo tyrime ne ilgiau kaip 3 paras buvo vartojama 90 mg etorikoksibo vieną kartą per parą. Pacientų, kuriems prieš pradedant tyrimą skausmas buvo vidutinio stiprumo, pogrupyje 90 mg etorikoksibo skausmą malšinantis poveikis buvo panašus, kaip ir 600 mg ibuprofeno (16,11 ir 16,39; $P = 0,722$), ir didesnis už paracetamolio ir kodeino derinio 600 mg/60 mg (11,00; $P < 0,001$) bei placebo (6,84; $P < 0,001$) poveikį, išmatuotą kaip visiškas skausmo numalšinimas per pirmąsias 6 valandas (TOPAR6). Pacientų, kuriems per pirmąsias 24 valandas po dozės prireikė papildomai vartoti vaistinio preparato, dalis 90 mg etorikoksibo grupėje buvo 40,8 %, 600 mg ibuprofeno (kas 6 val.) – 25,5 %, 600 mg/60 mg paracetamolio/kodeino (kas 6 val.) – 46,7 %, o placebo – 76,2 %. Šio tyrimo metu 90 mg etorikoksibo veikimo pradžios (juntamas skausmo sumažėjimas) mediana buvo 28 minutės po dozės pavartojimo.

Saugumas

Tarptautinė ilgalaikė artrito gydymo etorikoksibu ir diklofenaku programa (*Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term [MEDAL] program*) (toliau – MEDAL)

MEDAL programa buvo trijų atsitiktinių imčių, dvigubai koduotų, aktyviu palyginamuoju vaistiniu preparatu kontroliuotų klinikinių tyrimų (MEDAL, EDGE II ir EDGE) jungtinių duomenų iš anksto planuota saugumo širdies ir kraujagyslių sistemai baigčių programa (*Cardiovascular [CV] Safety Outcomes Program*).

MEDAL klinikinis tyrimas buvo vertinamoji baigtis, paskatinusi Širdies ir kraujagyslių sistemos baigčių tyrimą (*CV Outcomes study*), kuriame dalyvavo 17 804 OA ir 5 700 RA sergančių pacientų, gydytų 60 mg (OA) arba 90 mg (OA ir RA) etorikoksibo arba 150 mg diklofenako paros doze vidutiniškai 20,3 mėnesio (ilgiausiai 42,3 mėnesio, mediana 21,3 mėnesio). Šiame tyrime buvo registruojami tik sunkūs nepageidaujami reiškiniai ir gydymo nutraukimai dėl bet kokio nepageidaujamo reiškinio.

Klinikiniuose tyrimuose EDGE ir EDGE II buvo palygintas etorikoksibo ir diklofenako toleravimas virškinimo trakte. Tyrime EDGE dalyvavo 7 111 OA sergančių pacientų, gydytų 90 mg etorikoksibo paros doze (1,5 karto didesne doze, negu rekomenduojama OA gydymui) arba 150 mg diklofenako paros doze vidutiniškai 9,1 mėnesio (ilgiausiai 16,6 mėnesio, mediana 11,4 mėnesio). Tyrime EDGE II dalyvavo 4 086 RA sergantys pacientai, gydyti 90 mg etorikoksibo paros doze arba 150 mg diklofenako paros doze vidutiniškai 19,2 mėnesio (ilgiausiai 33,1 mėnesio, mediana 24 mėnesiai).

Jungtinėje MEDAL programoje 34 701 OA arba RA sergantis pacientas buvo gydytas vidutiniškai 17,9 mėnesio (ilgiausiai 42,3 mėnesio, mediana 16,3 mėnesio), o maždaug 12 800 pacientų buvo gydomi ilgiau kaip 24 mėnesius. Į programą įtrauktiems pacientams prieš pradedant tyrimą jau buvo įvairių virškinimo trakto bei širdies ir kraujagyslių sistemos rizikos faktorių. Į tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, neseniai sirgę miokardo infarktu, operuoti dėl vainikinių arterijų šuntavimo ar perkutaninės intervencijos į vainikines arterijas likus mažiau kaip 6 mėnesiams iki įtraukimo į tyrimą. Šių tyrimų metu buvo leista vartoti skrandį apsaugančių vaistinių preparatų ir mažų acetilsalicilo rūgšties dozių.

Bendrasis saugumas:

Pagal širdies ir kraujagyslių sistemos trombozinių reiškinių dažnį tarp etorikoksibo ir diklofenako reikšmingų skirtumų nebuvo. Vartojant etorikoksibo buvo dažniau pastebėta nepageidaujamų širdies ir inkstų reiškinių, negu vartojant diklofenako, šis poveikis priklausė nuo dozės (konkrečius rezultatus žiūrėkite toliau). Nepageidaujamų virškinimo trakto ir kepenų reiškinių reikšmingai dažniau pastebėta vartojusiems diklofenako, negu etorikoksibo. Klinikinių tyrimų EDGE ir EDGE II metu pastebėtų nepageidaujamų poveikių dažnis ir MEDAL klinikinio tyrimo metu sunkiais laikytų arba gydymo nutraukimą sąlygojusius nepageidaujamų poveikių dažnis buvo didesnis vartojusiems etorikoksibo, lyginant su vartojusiais diklofenako.

Širdies ir kraujagyslių sistemos saugumo rezultatai:

Patvirtintų sunkių nepageidaujamų širdies ir kraujagyslių sistemos trombozinių reiškinių (susidedančių iš širdies, smegenų kraujagyslių ir periferinių kraujagyslių nepageidaujamų reiškinių) dažniai etorikoksibo ir diklofenako grupėse buvo panašūs, apibendrinti duomenys pateikti lentelėje toliau. Statistiškai reikšmingo trombozinių reiškinių dažnių skirtumo tarp etorikoksibo ir diklofenako visuose analizuotuose pogrupiuose, įskaitant pacientų kategorijas pagal riziką širdies ir kraujagyslių sistemai, buvusiai prieš pradedant tyrimą, nebuvo. Vertinamos atskirai, patvirtintų širdies ir kraujagyslių sistemos sunkių nepageidaujamų trombozinių reiškinių santykinės rizikos 60 mg ar 90 mg etorikoksibo dozei, palyginti su 150 mg diklofenako doze, buvo panašios.

2 lentelė. Patvirtintų trombozinių ŠK reiškinių dažnis (Jungtinė MEDAL programa)			
	Etorikoksibas (N = 16 819) 25 836 pacientų metai	Diklofenakas (N = 16 483) 24 766 pacientų metai	Tarp gydymo lyginamųjų grupių
	Dažnis[†] (95 % PI)	Dažnis[†] (95 % PI)	Santykinė rizika (95 % PI)
Patvirtinti širdies ir kraujagyslių sistemos sunkūs nepageidaujami tromboziniai reiškiniai			
Pagal protokolą	1,24 (1,11; 1,38)	1,30 (1,17; 1,45)	0,95 (0,81; 1,11)
Numatyti gydyti pacientai	1,25 (1,14; 1,36)	1,19 (1,08; 1,30)	1,05 (0,93; 1,19)
Patvirtinti širdies reiškiniai			
Pagal protokolą	0,71 (0,61; 0,82)	0,78 (0,68; 0,90)	0,90 (0,74; 1,10)
Numatyti gydyti pacientai	0,69 (0,61; 0,78)	0,70 (0,62; 0,79)	0,99 (0,84; 1,17)
Patvirtinti galvos smegenų kraujagyslių reiškiniai			
Pagal protokolą	0,34 (0,28; 0,42)	0,32 (0,25; 0,40)	1,08 (0,80; 1,46)
Numatyti gydymui pacientai	0,33 (0,28; 0,39)	0,29 (0,24; 0,35)	1,12 (0,87; 1,44)
Patvirtinti periferinių kraujagyslių reiškiniai			
Pagal protokolą	0,20 (0,15; 0,27)	0,22 (0,17; 0,29)	0,92 (0,63; 1,35)
Numatyti gydyti pacientai	0,24 (0,20; 0,30)	0,23 (0,18; 0,28)	1,08 (0,81; 1,44)
[†] reiškinių per 100 paciento metų; PI = pasikliautinis intervalas N = bendras pacientų, įtrauktų į populiaciją „pagal protokolą“, skaičius Pagal protokolą: visi reiškiniai, pastebėti gydant tyrimo metu arba per 14 parų po gydymo nutraukimo (neįtraukiant pacientų, kurie suvartojo mažiau kaip 75 % jiems skirtą tiriamojo vaistinio preparato arba ilgiau kaip 10 % tyrimo laiko vartojo ne tiriamuosius NVNU). Numatyti gydyti pacientai: visi iki tyrimo pabaigos patvirtinti reiškiniai (įskaitant pacientus, kurie nutraukus tiriamąjį gydymą galimai buvo paveikti kitų, nei tiriamieji vaistiniai preparatai, intervencijų). Iš viso buvo randomizuota 17 412 pacientų etorikoksibo grupėje ir 17 289 pacientai diklofenako grupėje.			

Mirtingumas dėl širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų, kaip ir bendrasis mirtingumas, etorikoksibo ir diklofenako gydymo grupėse buvo panašūs.

Širdies ir inkstų reiškiniai:

Maždaug 50 % pacientų, įtrauktų į MEDAL klinikinį tyrimą, prieš pradedant jį sirgo arterine hipertenzija. Klinikinio tyrimo metu gydymo nutraukimo dėl su padidėjusiu kraujospūdžiu susijusių nepageidaujamų reiškinių dažnis etorikoksibo grupėje buvo statistiškai reikšmingai didesnis, lyginant su diklofenako grupe. Stazinio širdies nepakankamumo nepageidaujami reiškiniai (gydymo nutraukimai ir sunkūs reiškiniai), vartojant 60 mg etorikoksibo dozę ar 150 mg diklofenako dozę,

pasireiškė panašiai dažnai, bet buvo dažnesni vartojusiems 90 mg etorikoksibo dozę, lyginant su 150 mg diklofenako doze (statistiškai reikšminga MEDAL OA grupėje palyginus 90 mg etorikoksibo dozės ir 150 mg diklofenako dozės vartojimą). Patvirtintų stazinio širdies nepakankamumo nepageidaujamų reiškinių, kurie buvo sunkūs ir dėl jų reikėjo pacientą hospitalizuoti arba kreiptis į skubios pagalbos skyrių, dažnis buvo nereikšmingai didesnis vartojusiems etorikoksibo, negu vartojusiems 150 mg diklofenako dozę, ir tai priklausė nuo dozės. Gydomą nutraukti dėl su edema susijusių nepageidaujamų reiškinių reikėjo dažniau vartojusiems etorikoksibo, negu vartojusiems 150 mg diklofenako dozę, šis poveikis priklausė nuo dozės (statistiškai reikšminga vartojusiems 90 mg, bet ne 60 mg etorikoksibo dozę).

Širdies ir inkstų reiškinių rezultatai, gauti tyrimų EDGE ir EDGE II metu, atitiko aprašytuosius MEDAL klinikiniame tyrime.

Atskirų MEDAL programos klinikinių tyrimų metu vartojant 60 mg arba 90 mg etorikoksibo dozę, absoliutus nutraukimo dažnis bet kurioje gydymo grupėje buvo iki 2,6 % dėl hipertenzijos, iki 1,9 % dėl edemos ir iki 1,1 % dėl stazinio širdies nepakankamumo; gydymą nutraukti reikėdavo dažniau vartojusiems 90 mg etorikoksibo dozę, negu vartojusiems 60 mg dozę.

MEDAL programos rezultatai, susiję su vaistinio preparato toleravimu virškinimo trakte:

Gydymo nutraukimo dėl bet kokių klinikinių virškinimo trakto nepageidaujamų reiškinių, pvz., dispepsijos, pilvo skausmo, opų, dažnis kiekviename iš trijų MEDAL programos klinikinių tyrimų etorikoksibo grupėse buvo reikšmingai mažesnis, lyginant su diklofenako grupėmis. Gydymo nutraukimo dėl nepageidaujamų klinikinių virškinimo trakto reiškinių dažnis per šimtą paciento metų viso klinikinio tyrimo metu buvo: 3,23 etorikoksibui ir 4,96 diklofenakui MEDAL klinikinio tyrimo metu, 9,12 etorikoksibui ir 12,28 diklofenakui EDGE klinikinio tyrimo metu ir 3,71 etorikoksibui ir 4,81 diklofenakui EDGE II klinikinio tyrimo metu.

MEDAL programos rezultatai, susiję su vaistinio preparato saugumu virškinimo traktui:

Bendri viršutinės virškinimo trakto dalies nepageidaujami reiškiniai buvo apibūdinti kaip perforacijos, opos ir kraujavimai. Iš bendrų viršutinės virškinimo trakto dalies nepageidaujamų reiškinių išskirtas pogrupis komplikuočių nepageidaujamų reiškinių, į kurių buvo įtrauktos perforacijos, obstrukcijos ir komplikotas kraujavimas. Į viršutinės virškinimo trakto dalies nekomplikuotų nepageidaujamų reiškinių pogrupį buvo įtrauktas kraujavimas be komplikacijų ir opos be komplikacijų. Bendrų viršutinės virškinimo trakto dalies nepageidaujamų reiškinių reikšmingai mažiau pastebėta etorikoksibo grupėje, negu diklofenako grupėje. Tarp etorikoksibo ir diklofenako sukeltų komplikuočių reiškinių dažnio reikšmingo skirtumo nebuvo. Viršutinės virškinimo trakto dalies kraujavimo reiškinių (sudėjus komplikuotus ir nekomplikuotus) pogrupyje reikšmingo skirtumo tarp etorikoksibo ir diklofenako nebuvo. Etorikoksibo nauda, lyginant su diklofenaku, viršutinei virškinimo trakto daliai nebuvo statistiškai reikšminga pacientams, kartu vartojusiems mažą acetilsalicilo rūgšties dozę (maždaug 33 % pacientų).

Patvirtintų komplikuočių ir nekomplikuotų viršutinės virškinimo trakto dalies nepageidaujamų reiškinių (perforacijų, opų ir kraujavimo) dažnis per šimtą paciento metų buvo 0,67 (95 % PI 0,57; 0,77) etorikoksibui ir 0,97 (95 % PI 0,85; 1,10) diklofenakui, sąlygojantys 0,69 (95 % PI 0,57; 0,83) santykinę riziką.

Buvo įvertintas patvirtintų viršutinės virškinimo trakto dalies nepageidaujamų reiškinių dažnis senyviems pacientams ir pastebėta, kad reiškinių dažnis per šimtą paciento metų labiausiai sumažėjo 75 metų ir vyresniems pacientams ir buvo 1,35 (95 % PI 0,94; 1,87) etorikoksibui bei 2,78 (95 % PI 2,14; 3,56) diklofenakui.

Patvirtintų apatinės virškinimo trakto dalies nepageidaujamų klinikinių reiškinių (plonojo arba storiojo žarnyno perforacija, obstrukcija arba kraujavimas) dažnis tarp etorikoksibo ir diklofenako grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė.

MEDAL programos rezultatai, susiję su vaistinio preparato saugumu kepenims:

Etorikoksibas buvo susijęs su statistiškai reikšmingai mažesniu gydymo nutraukimo dėl nepageidaujamų su kepenimis susijusių reiškinių dažniu, lyginant su diklofenaku. Jungtinėje MEDAL programoje 0,3 % etorikoksibo vartojusių pacientų ir 2,7 % diklofenako vartojusių pacientų gydymą nutraukė dėl su kepenimis susijusių nepageidaujamų reiškinių. Dažnis per šimtą paciento metų buvo 0,22 etorikoksibui ir 1,84 diklofenakui (p dydis $< 0,001$ etorikoksibui, lyginant su diklofenaku). Vis dėlto dauguma nepageidaujamų reiškinių, susijusių su kepenimis MEDAL programos metu buvo nesunkūs.

Papildomi saugumo duomenys, susiję su širdies ir kraujagyslių sistemos tromboziniais reiškiniais

Klinikinių tyrimų, išskyrus MEDAL programos tyrimus, metu apie 3 100 pacientų 12 savaitių arba ilgiau buvo gydyti ≥ 60 mg etorikoksibo doze per parą. Pastebimo patvirtintų sunkių trombozinių širdies ir kraujagyslių reiškinių dažnio skirtumo pacientams, vartojusiems ≥ 60 mg etorikoksibo, placebo arba ne naprokseno NVNU nebuvo. Vis dėlto šių reiškinių dažnis buvo didesnis pacientams, vartojusiems etorikoksibo, lyginant su pacientais, vartojusiais 500 mg naprokseno du kartus per parą dozę. COX-1 slopinančių NVNU ir COX-2 selektyvių inhibitorių antitrombocitinio aktyvumo skirtumas gali būti kliniškai reikšmingas pacientams, kuriems yra tromboembolinių reiškinių rizika. Selektyvūs COX-2 inhibitoriai mažina sisteminio (ir todėl galimai endotelinio) prostaciklino formavimąsi, neveikdami trombocitų tromboksano. Šių pastebėjimų klinikinė reikšmė nenustatyta.

Papildomi saugumo duomenys, susiję su virškinimo traktu

Per du 12 savaitių trukmės dvigubai koduotus endoskopijos tyrimus, skrandžio ir dvylikapirštės žarnos opų kumuliacinis dažnis buvo reikšmingai mažesnis pacientams, gydytiems 120 mg etorikoksibo vieną kartą per parą, lyginant su pacientais, gydytais arba 500 mg naprokseno du kartus per parą, arba 800 mg ibuprofeno tris kartus per parą. Vartojant etorikoksibo išopėjimų buvo daugiau, negu vartojant placebo.

Senyvų pacientų inkstų funkcijos tyrimas

Randomizuoto, dvigubai koduoto, placebo kontroliuoto paralelinių grupių tyrimo metu buvo įvertintas etorikoksibo (90 mg), celekoksibo (200 mg du kartus per parą), naprokseno (500 mg du kartus per parą) ir placebo, vartotų 15 parų, poveikis natrio išsiskyrimui su šlapimu, kraujospūdžiui ir kitiems inkstų funkcijos rodmenims 60-85 metų pacientams, kurie laikėsi 200 mEq per parą natrio dietos. Etorikoksibas, celekoksibas ir naproksenas, vartojami ilgiau kaip 2 savaites, panašiai veikė natrio išsiskyrimą su šlapimu. Visi veiklūs palyginamieji vaistiniai preparatai didino sistolinį kraujospūdį, lyginant su placebo, vis dėlto etorikoksibas buvo susijęs su statistiškai reikšmingu kraujospūdžio padidėjimu 14-ąją parą, lyginant su celekoksibu ir naproksenu (vidutinis pokytis nuo pradinio sistolinio kraujospūdžio: vartojant etorikoksibo – 7,7 mmHg, celekoksibo – 2,4 mmHg, naprokseno – 3,6 mmHg).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Vartojamas per burną etorikoksibas absorbuojamas gerai. Absoliutus biologinis įsisavinimas yra apie 100 %. Pavartojus nevalgiusiems suaugusiems žmonėms 120 mg dozę vieną kartą per parą ir susidarius pusiausvyrinei koncentracijai, didžiausia koncentracija plazmoje (geometrinis vidurkis $C_{\max} = 3,6$ mkg/ml) stebėta praėjus maždaug 1 valandai ($T_{\max}$). Ploto po koncentracijos kreive geometrinis vidurkis ($AUC_{0-24\text{val.}}$) buvo 37,8 mkg•h/ml. Etorikoksibo klinikinių dozių farmakokinetika yra tiesinė.

Vartojimas su maistu (labai riebus maistas) neturėjo įtakos etorikoksibo 120 mg dozės absorbcijos apimčiai. Absorbcijos greitis pakito – $C_{\max}$ sumažėjo 36 % ir $T_{\max}$ padidėjo 2 valandomis. Manoma, kad šie duomenys kliniškai nereikšmingi. Klinikinių tyrimų metu šis vaistinis preparatas buvo vartojamas neatsižvelgiant į maistą.

Pasiskirstymas

Apie 92 % etorikoksibo susijungia su plazmos baltymais, kai koncentracija yra nuo 0,05 iki 5 mkg/ml. Pusiausvyrai nusistovėjus, pasiskirstymo tūris (V_{dss}) žmogaus organizme buvo apie 120 litrų.

Etorikoksibo praeina pro žiurkių ir triušių placenta bei žiurkių hematoencefalinį barjerą.

Biotransformacija

Etorikoksibas ekstensyviai metabolizuojamas, šlapime nepakitusiu pavidalu aptinkama < 1 % dozės. Pagrindinis metabolizmo būdas yra CYP fermentams katalizuojant susidarantis 6'-hidroksimetilo darinys. Manoma, kad CYP3A4 prisideda prie etorikoksibo metabolizmo *in vivo*. *In vitro* tyrimai rodo, kad CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 ir CYP2C19 taip pat gali katalizuoti pagrindinį metabolizmo būdą, bet jų kiekybinis vaidmuo *in vivo* netirtas.

Žmogaus organizme nustatyti penki metabolitai. Pagrindinis metabolitas yra 6'-karboksilo rūgšties darinys, susidarantis toliau oksiduojantis 6'-hidroksimetilo dariniui. Šių pagrindinių metabolitų ciklooksigenazę slopinančio poveikio nebuvo galima nustatyti arba jie buvo labai silpni COX-2 inhibitoriai. Nė vienas iš šių metabolitų COX-1 neslopino.

Eliminacija

Sveikiems savanoriams suleidus į veną vienkartinę 25 mg radioaktyviai žymėto etorikoksibo dozę, 70 % radioaktyvumo aptikta šlapime ir 20 % – išmatose, daugiausia metabolitų pavidalu. Mažiau kaip 2 % aptikta nepakitusio vaistinio preparato pavidalu.

Etorikoksibo eliminacija vyksta beveik vien tik metabolizuojant ir išsiskiriant pro inkstus. Jo pusiausvyrinė koncentracija susidaro po septynių parų vartojant po 120 mg kartą per parą, akumuliacijos santykis yra apie 2, o tai atitinka 22 valandų pusinės eliminacijos laiką. Nustatyta, kad, paskyrus 25 mg į veną dozę, plazmos klirensas yra apie 50 ml/min.

Pacientų grupių charakteristikos

Senyvi pacientai. Senyvų (65 metų ir vyresnių) ir jaunų žmonių organizme farmakokinetika yra panaši.

Lytis. Vyrų ir moterų organizme etorikoksibo farmakokinetika yra panaši.

Sutrikusi kepenų funkcija. Pacientams, kuriems yra lengvas kepenų veiklos sutrikimas (5-6 balai pagal *Child-Pugh* klasifikaciją), vartojusiems 60 mg etorikoksibo vieną kartą per parą dozę, PPK (AUC) buvo maždaug 16 % didesnis negu taip pat vartojant sveikiems savanoriams. Pacientams, kuriems buvo vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (7-9 balai pagal *Child-Pugh*), vartojusiems po 60 mg etorikoksibo kas antrą parą, vidutinis PPK buvo panašus kaip sveikųjų, vartojusių po 60 mg etorikoksibo kasdien. Šioje pacientų grupėje 30 mg etorikoksibo vieną kartą per parą dozė netirta. Apie pacientus, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (≥ 10 balų pagal *Child-Pugh*), klinikinių ir farmakokinetikos duomenų nėra (žr. 4.2 ir 4.3 skyrius).

Sutrikusi inkstų funkcija. Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų nepakankumas bei hemodializuojamiems dėl terminalinės inkstų ligos pacientams ir sveikiems savanoriams vienkartinės 120 mg etorikoksibo dozės farmakokinetika buvo panaši. Hemodializė šalinimą veikia nereikšmingai (dializės klirensas – maždaug 50 ml/min). (Žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Vaikų populiacija. Vaikų iki 12 metų amžiaus organizme etorikoksibo farmakokinetika netirta.

Farmakokinetikos tyrimo metu ($n = 16$) paauglių (nuo 12 iki 17 metų), svėrusių nuo 40 kg iki 60 kg ir vartojusių etorikoksibo po 60 mg vieną kartą per parą, taip pat > 60 kg svėrusių ir vartojusių etorikoksibo po 90 mg vieną kartą per parą, organizme farmakokinetika buvo panaši kaip suaugusiųjų, vartojusių po 90 mg etorikoksibo vieną kartą per parą. Etorikoksibo saugumas ir veiksmingumas vaikams nenustatytas (žr. 4.2 skyrius).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ikiklinikinių tyrimų metu įrodyta, kad etorikoksibas nėra genotoksiškas. Pelėms etorikoksibas nebuvo kancerogeniškas. Žiurkės maždaug dvejus metus šeriant doze, kuri sukėlė daugiau kaip du kartus didesnę sisteminę ekspoziciją negu žmogui sukelia paros dozė (90 mg), atsirado hepatoceliulinių ir skydliaukės folikulių ląstelių adenomų. Šios rūšies navikai yra specifinė rūšiai kepenų CYP fermentų indukcijos pasekmė žiurkėms. Nenustatyta, kad etorikoksibas sukeltų kepenų CYP3A fermento indukciją žmonėms.

Žiurkėms etorikoksibo toksinis poveikis virškinimo traktui didėjo didinant dozę ir sisteminės ekspozicijos laiką. 14 savaičių trukmės toksinio poveikio tyrime etorikoksibas sukėlė virškinimo trakto opų, kai sisteminė ekspozicija buvo didesnė negu žmonėms vartojant gydomąsias dozes. 53 ir 106 savaičių trukmės toksinio poveikio tyrime virškinimo trakto opų taip pat pastebėta esant ekspozicijai, palyginamai su ta, kuri būna žmogui vartojant gydomąją dozę. Šunims inkstų ir virškinimo trakto anomalijų pastebėta esant didelei ekspozicijai.

Žiurkių reprodukcijos tyrimų metu, kai buvo duodamos 15 mg/kg per parą dozės (tai maždaug 1,5 karto didesnės negu rekomenduojama žmogui dozė [90 mg] vertinant pagal sisteminę ekspoziciją) teratogeninio poveikio nenustatyta. Triušiams stebėtas su gydymu susijusių širdies ir kraujagyslių sklaidos sutrikimų padažnėjimas, kai ekspozicija buvo mažesnė už klinikinį poveikį žmogui vartojant paros dozę (90 mg). Tačiau su gydymu susijusių vaisiaus išorinių arba skeleto sklaidos sutrikimų nepastebėta. Žiurkėms ir triušiams stebėtas nuo dozės priklausomas poimplantacinio persileidimo padažnėjimas, kai ekspozicija buvo 1,5 karto ar didesnė negu žmonėms (žr. 4.3 ir 4.6 skyrius).

Etorikoksibo koncentracija žindančių žiurkių piene yra maždaug du kartus didesnė negu jo koncentracija plazmoje. Patelių, gaunančių etorikoksibą, pienu maitinamų jauniklių kūno masė buvo mažesnė.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Mikrokristalinė celiuliozė (E460)
Kalcio vandenilio fosfatas
Kroskarmeliozės natrio druska
Magnio stearatas (E470b)

Tabletės plėvelė

60 mg, 120 mg:

Polivinilo alkoholis (E1203)
Titano dioksidas (E171)
Glicerolio monostearatas (E471)
Indigokarminas (E132)
Geltonasis geležies oksidas (E172)
Talkas (E553b)
Natrio laurilsulfatas

90 mg:

Polivinilo alkoholis (E1203)
Titano dioksidas (E171)
Glicerolio monostearatas (E471)
Talkas (E553b)
Natrio laurilsulfatas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

4 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Aliuminio-aluminio lizdinės plokštelės.

2, 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 100 tablečių arba sudėtinės pakuotės, kuriose yra 98 (2 pakuotės po 49) tabletės, 2 x 1, 5 x 1, 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 84 x 1, 100 x 1 tablečių arba sudėtinės pakuotės, kuriose yra 98 x 1 (2 pakuotės po 49) tabletės perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.

ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

Lenkija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

60 mg:

Lizdinė plokštelė:

LT/1/24/5483/001 – N2

LT/1/24/5483/002 – N5

LT/1/24/5483/003 – N7

LT/1/24/5483/004 – N10

LT/1/24/5483/005 – N14

LT/1/24/5483/006 – N20

LT/1/24/5483/007 – N28

LT/1/24/5483/008 – N30

LT/1/24/5483/009 – N50

LT/1/24/5483/010 – N84

LT/1/24/5483/011 – N100

LT/1/24/5483/012 – N98 (2x49)

Dalomoji lizdinė plokštelė:

LT/1/24/5483/013 – N2x1

LT/1/24/5483/014 – N5x1

90 mg:

Lizdinė plokštelė:

LT/1/24/5484/001 – N2

LT/1/24/5484/002 – N5

LT/1/24/5484/003 – N7

LT/1/24/5484/004 – N10

LT/1/24/5484/005 – N14

LT/1/24/5484/006 – N20

LT/1/24/5484/007 – N28

LT/1/24/5484/008 – N30

LT/1/24/5484/009 – N50

LT/1/24/5484/010 – N84

LT/1/24/5484/011 – N100

LT/1/24/5484/012 – N98 (2x49)

Dalomoji lizdinė plokštelė:

LT/1/24/5484/013 – N2x1

LT/1/24/5484/014 – N5x1

120 mg:

Lizdinė plokštelė:

LT/1/24/5485/001 – N2

LT/1/24/5485/002 – N5

LT/1/24/5485/003 – N7

LT/1/24/5485/004 – N10

LT/1/24/5485/005 – N14

LT/1/24/5485/006 – N20

LT/1/24/5485/007 – N28

LT/1/24/5485/008 – N30

LT/1/24/5485/009 – N50

LT/1/24/5485/010 – N84

LT/1/24/5485/011 – N100

LT/1/24/5485/012 – N98 (2x49)

Dalomoji lizdinė plokštelė:

LT/1/24/5485/013 – N2x1

LT/1/24/5485/014 – N5x1

LT/1/24/5483/015 – N7x1	LT/1/24/5484/015 – N7x1	LT/1/24/5485/015 – N7x1
LT/1/24/5483/016 – N10x1	LT/1/24/5484/016 – N10x1	LT/1/24/5485/016 – N10x1
LT/1/24/5483/017 – N14x1	LT/1/24/5484/017 – N14x1	LT/1/24/5485/017 – N14x1
LT/1/24/5483/018 – N20x1	LT/1/24/5484/018 – N20x1	LT/1/24/5485/018 – N20x1
LT/1/24/5483/019 – N28x1	LT/1/24/5484/019 – N28x1	LT/1/24/5485/019 – N28x1
LT/1/24/5483/020 – N30x1	LT/1/24/5484/020 – N30x1	LT/1/24/5485/020 – N30x1
LT/1/24/5483/021 – N50x1	LT/1/24/5484/021 – N50x1	LT/1/24/5485/021 – N50x1
LT/1/24/5483/022 – N84x1	LT/1/24/5484/022 – N84x1	LT/1/24/5485/022 – N84x1
LT/1/24/5483/023 – N100x1	LT/1/24/5484/023 – N100x1	LT/1/24/5485/023 – N100x1
LT/1/24/5483/024 – N98x1 (2x(49x1))	LT/1/24/5484/024 – N98x1 (2x(49x1))	LT/1/24/5485/024 – N98x1 (2x(49x1))

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2024 m. liepos 5 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

2024 m. liepos 5 d.

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos tinklalapyje <https://www.vvkt.lt>