

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

**ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΜΕ ΤΙΣ ΟΝΟΜΑΣΙΕΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ,
ΤΗ ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ, ΤΗΝ ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ, ΤΗΝ ΟΔΟ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ,
ΤΟΥΣ ΚΑΤΟΧΟΥΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ
ΣΤΑ ΚΡΑΤΗ ΜΕΛΗ, ΤΗ ΝΟΡΒΗΓΙΑ ΚΑΙ ΤΗΝ ΙΣΛΑΝΔΙΑ**

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Αυστρία	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City Strasse 6 A-1220 Wien ΑΥΣΤΡΙΑ	Arcoxia	60 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Αυστρία	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City Strasse 6 A-1220 Wien ΑΥΣΤΡΙΑ	Arcoxia	90 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Αυστρία	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City Strasse 6 A-1220 Wien ΑΥΣΤΡΙΑ	Arcoxia	120 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Αυστρία	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City Strasse 6 A-1220 Wien ΑΥΣΤΡΙΑ	Auxib	60 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Αυστρία	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City Strasse 6 A-1220 Wien ΑΥΣΤΡΙΑ	Auxib	90 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Αυστρία	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City Strasse 6 A-1220 Wien ΑΥΣΤΡΙΑ	Auxib	120 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Βέλγιο	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo, 1135 B- 1180 Bruxelles	Arcoxia	60 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Βέλγιο	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo, 1135 B- 1180 Bruxelles ΒΕΛΓΙΟ	Arcoxia	90 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Βέλγιο	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo, 1135 B- 1180 Bruxelles ΒΕΛΓΙΟ	Arcoxia	120 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Βέλγιο	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo, 1135 B- 1180 Bruxelles ΒΕΛΓΙΟ	Ranacox	60 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Βέλγιο	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo, 1135 B- 1180 Bruxelles ΒΕΛΓΙΟ	Ranacox	90 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Βέλγιο	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo, 1135 B- 1180 Bruxelles ΒΕΛΓΙΟ	Ranacox	120 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Κύπρος	Merck Sharp & Dohme B.V. Waaderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Κάτω Χώρες	Arcoxia	60mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Κύπρος	Merck Sharp & Dohme B.V. Waaderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Κάτω Χώρες	Arcoxia	90mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Κύπρος	Merck Sharp & Dohme B.V. Waaderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Κάτω Χώρες	Arcoxia	120mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Δημοκρατία Τσεχίας	Merck Sharp & Dohme B.V. Waaderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Κάτω Χώρες	Arcoxia	60 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Δημοκρατία Τσεχίας	Merck Sharp & Dohme B.V. Waaderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Κάτω Χώρες	Arcoxia	90mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Δημοκρατία Τσεχίας	Merck Sharp & Dohme B.V. Waaderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Κάτω Χώρες	Arcoxia	120mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Δανία	Merck Sharp & Dohme B.V. Waaderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Κάτω Χώρες	Arcoxia	60mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Δανίακ	Merck Sharp & Dohme B.V. Waaderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Κάτω Χώρες	Arcoxia	90mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Δανία	Merck Sharp & Dohme B.V. Waaderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Κάτω Χώρες	Arcoxia	120mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Εσθονία	Merck Sharp & Dohme OÜ	Arcoxia	60 mg	Επικαλυμμένο με	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
	Peterburi tee 46 11415 Tallinn Estonia			λεπτό υμένιο δισκίο	
Εσθονία	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Estonia	Arcoxia	90 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Εσθονία	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Estonia	Arcoxia	120 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Φινλανδία	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Κάτω Χώρες	Arcoxia	60 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Φινλανδία	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Κάτω Χώρες	Arcoxia	90 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Φινλανδία	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Κάτω Χώρες	Arcoxia	120 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Φινλανδία	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Κάτω Χώρες	Turox	60 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Φινλανδία	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem	Turox	90 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
	Κάτω Χώρες				
Φινλανδία	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Κάτω Χώρες	Turox	120 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Γερμανία	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Γερμανία	Etoricoxib MSD	60 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Γερμανία	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Γερμανία	Etoricoxib MSD	90 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Γερμανία	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Γερμανία	Etoricoxib MSD	120 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Γερμανία	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Γερμανία	Arcoxia	60 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Γερμανία	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Γερμανία	Arcoxia	90 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Γερμανία	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Γερμανία	Arcoxia	120mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Γερμανία	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar	Auxib	60 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Γερμανία	Γερμανία MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Γερμανία	Auxib	90 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Γερμανία	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Γερμανία	Auxib	120mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Ελλάδα	Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme Tatoiou Street. 18 th Km Athens-Lamia National Road 14671Nea Erythrea, Athens Ελλάδα	Arcoxia	60 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Ελλάδα	Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme Tatoiou Street. 18 th Km Athens-Lamia National Road 14671Nea Erythrea, Athens Ελλάδα	Arcoxia	90 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Ελλάδα	Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme Tatoiou Street. 18 th Km Athens-Lamia National Road 14671Nea Erythrea, Athens	Arcoxia	120 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Ελλάδα	Ελλάδα Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme Tatoiou Street. 18 th Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea, Athens Ελλάδα	Turox	60 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Ελλάδα	Ελλάδα Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme Tatoiou Street. 18 th Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea, Athens Ελλάδα	Turox	90 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Ελλάδα	Ελλάδα Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme Tatoiou Street. 18 th Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea, Athens Ελλάδα	Turox	120 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Ουγγαρία	MSD Hungary Ltd. Alkotas utca 50 H-1123 Budapest Hungary	Arcoxia	60mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Ουγγαρία	MSD Hungary Ltd. Alkotas utca 50 H-1123 Budapest	Arcoxia	90mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Ουγγαρία	Hungary MSD Hungary Ltd. Alkotas utca 50 H-1123 Budapest Hungary	Arcoxia	120mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Ισλανδία	Merck Sharp & Dohme B.V. Waaderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Κάτω Χώρες	Arcoxia	60 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Ισλανδία	Merck Sharp & Dohme B.V. Waaderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Κάτω Χώρες	Arcoxia	90 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Ισλανδία	Merck Sharp & Dohme B.V. Waaderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Κάτω Χώρες	Arcoxia	120 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Ιρλανδία	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Ηνωμένο Βασίλειο	Arcoxia	60 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Ιρλανδία	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Ηνωμένο Βασίλειο	Arcoxia	90 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Ιρλανδία	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Ηνωμένο Βασίλειο	Arcoxia	120 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Ιταλία	Merck Sharp & Dohme Italia S.p.A.	Arcoxia	60 mg	Επικαλυμμένο με	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
	Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Ιταλία			λεπτό υμένιο δισκίο	
Ιταλία	Merck Sharp & Dohme Italia S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Ιταλία	Arcoxia	90 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Ιταλία	Merck Sharp & Dohme Italia S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Ιταλία	Arcoxia	120 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Ιταλία	Istituto Gentili S.p.A. Via Mazzini, 112 I-56125 Pisa Ιταλία	Algix	60 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Ιταλία	Istituto Gentili S.p.A. Via Mazzini, 112 I-56100 Pisa Ιταλία	Algix	90mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Ιταλία	Istituto Gentili S.p.A. Via Mazzini, 112 I-56125 Pisa Ιταλία	Algix	120 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Ιταλία	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Ιταλία	Recoxib	60 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Ιταλία	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Ιταλία	Recoxib	90mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Ιταλία	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Ιταλία	Recoxib	120 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Ιταλία	Addenda Pharma S.r.l. Viale Shakespeare, 47 00100 Roma Ιταλία	Tauxib	60 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Ιταλία	Addenda Pharma S.r.l. Viale Shakespeare, 47 00100 Roma Ιταλία	Tauxib	90 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Ιταλία	Addenda Pharma S.r.l. Viale Shakespeare, 47 00100 Roma Ιταλία	Tauxib	120 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Λατβία	SIA ‘ Merck Sharp & DohmeLatvija’ Skantes iela 13 LV-1013 Riga Latvia	Arcoxia	60 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Λατβία	SIA ‘ Merck Sharp & DohmeLatvija’ Skantes iela 13 LV-1013 Riga Latvia	Arcoxia	90 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Λατβία	SIA ‘ Merck Sharp & DohmeLatvija’ Skantes iela 13 LV-1013 Riga Latvia	Arcoxia	120 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Λιθουανία	Merck Sharp & Dohme UAB,Lithuania Gelezinio Vilko 18A 01112 Vilnius	Aroxia	60 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Λιθουανία	Λιθουανία Merck Sharp & Dohme UAB,Lithuania Gelezinio Vilko 18A 01112 Vilnius	Aroxia	90 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Λιθουανία	Λιθουανία Merck Sharp & Dohme UAB,Lithuania Gelezinio Vilko 18A 01112 Vilnius Λιθουανία	Aroxia	120 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Λουξεμβούργο	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bruxelles ΒΕΛΓΙΟ	Aroxia	60 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Λουξεμβούργο	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bruxelles ΒΕΛΓΙΟ	Aroxia	90 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Λουξεμβούργο	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bruxelles ΒΕΛΓΙΟ	Aroxia	120 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Λουξεμβούργο	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bruxelles ΒΕΛΓΙΟ	Ranacox	60 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Λουξεμβούργο	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bruxelles ΒΕΛΓΙΟ	Ranacox	90 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Λουξεμβούργο	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bruxelles ΒΕΛΓΙΟ	Ranacox	120 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Μάλτα	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU - UK	Arcoxia	60 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Μάλτα	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU - UK	Arcoxia	90mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Μάλτα	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU - UK	Arcoxia	120 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Κάτω Χώρες	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39 P.O. Box 581 2003 PC Haarlem Κάτω Χώρες	Arcoxia	60 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Κάτω Χώρες	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Κάτω Χώρες	Arcoxia	90mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Κάτω Χώρες	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Κάτω Χώρες	Arcoxia	120 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Κάτω Χώρες	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem	Auxib 60	60 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
	Κάτω Χώρες				
Κάτω Χώρες	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Κάτω Χώρες	Auxib 90	90 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Κάτω Χώρες	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Κάτω Χώρες	Auxib 120	120 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Νορβηγία	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Κάτω Χώρες	Arcoxia	60 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Νορβηγία	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 NL-2003 PC Haarlem Κάτω Χώρες	Arcoxia	90 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Νορβηγία	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 NL-2003 PC Haarlem Κάτω Χώρες	Arcoxia	120 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Πολωνία	MSD Polska Sp. Zo.o. ul.Pulawska 303 02-785 Warszawa Πολωνία	Arcoxia	60 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Πολωνία	MSD Polska Sp. Zo.o. u.l.Pulawska 303 02-785 Warszawa Πολωνία	Arcoxia	90 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Πολωνία	MSD Polska Sp. Zo.o.	Arcoxia	120 mg	Επικαλυμμένο με	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Πορτογαλία	u.l.Pulawska 303 02-785 Warszawa Πολωνία Merck Sharp & Dohme,Lda. Quinta da Fonte, Edificio Vasco da Gama n.º 19, Porto Salvo 2780-730 Paço d' Arcos Πορτογαλία	Arcoxia	60 mg	λεπτό υμένιο δισκίο Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Πορτογαλία	Merck Sharp & Dohme,Lda. Quinta da Fonte, Edificio Vasco da Gama n.º 19, Porto Salvo 2780-730 Paço d' Arcos Πορτογαλία	Arcoxia	90 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Πορτογαλία	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte, Edificio Vasco da Gama n.º 19, Porto Salvo 2780-730 Paço d' Arcos Πορτογαλία	Arcoxia	120 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Πορτογαλία	BIAL-Portela S.A. Av. Da Siderurgia Nacional, 4745-457 S. Mamede do Coronado Πορτογαλία	Exxiv	60 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Πορτογαλία	BIAL-Portela S.A. Av. Da Siderurgia Nacional, 4745-457 S. Mamede do Coronado Πορτογαλία	Exxiv	90 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Πορτογαλία	BIAL-Portela S.A. Av. Da Siderurgia Nacional, 4745-457 S. Mamede do Coronado Πορτογαλία	Exxiv	120 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Πορτογαλία	Farmacox - Companhia Farmacêutica, Lda Quinta da Fonte, Ed. Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo 2780-730 Paço D'Arcos Πορτογαλία	Turox	60 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Πορτογαλία	Farmacox - Companhia Farmacêutica, Lda Quinta da Fonte, Ed. Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo 2780-730 Paço D'Arcos Πορτογαλία	Turox	90mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Πορτογαλία	Farmacox - Companhia Farmacêutica, Lda Quinta da Fonte, Ed. Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo 2780-730 Paço D'Arcos Πορτογαλία	Turox	120 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Σλοβακία	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Κάτω Χώρες	Arcoxia	60 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Σλοβακία	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Κάτω Χώρες	Arcoxia	90 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Σλοβακία	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Κάτω Χώρες	Arcoxia	120 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Σλοβενία	Merck Sharp & Dohme Ltd. Šmartinska cesta140 SI-1000 Ljubljana	Arcoxia	60 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Σλοβενία	Merck Sharp & Dohme Ltd. Šmartinska cesta140 SI-1000 Ljubljana	Arcoxia	60 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Σλοβενία	Merck Sharp & Dohme Ltd. Šmartinska cesta140 SI-1000 Ljubljana	Arcoxia	60 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Ισπανία	Merck Sharp & Dohme de Espana, S.A. c/ Josefa Valcarcel 38 28027 Madrid Ισπανία	Arcoxia	60 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Ισπανία	Merck Sharp & Dohme de Espana, S.A. c/ Josefa Valcarcel 38 28027 Madrid Ισπανία	Arcoxia	90 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Ισπανία	Merck Sharp & Dohme de Espana, S.A. c/ Josefa Valcarcel 38 28027 Madrid Ισπανία	Arcoxia	120 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Ισπανία	Laboratorios Abello c/ Josefa Valcarcel 38 28027 Madrid Ισπανία	Exxiv	60 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Ισπανία	Laboratorios Abello c/ Josefa Valcarcel 38 28027 Madrid Ισπανία	Exxiv	90 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Ισπανία	Laboratorios Abello c/ Josefa Valcarcel 38 28027 Madrid Ισπανία	Exxiv	120 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Σουηδία	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem	Arcoxia	60 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
	Κάτω Χώρες				
Σουηδία	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Κάτω Χώρες	Arcoxia	90 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Σουηδία	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Κάτω Χώρες	Arcoxia	120 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Σουηδία	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Κάτω Χώρες	Turox	60 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Σουηδία	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Κάτω Χώρες	Turox	90 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Σουηδία	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Κάτω Χώρες	Turox	120 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο	Merck, Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU - UK	Arcoxia	60 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο	Merck, Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU - UK	Arcoxia	90 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Ηνωμένο	Merck Sharp & Dohme Ltd	Arcoxia	120 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Βασίλειο	Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU - UK				
Ηνωμένο Βασίλειο	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU - UK	Auxib	60 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU - UK	Auxib	90 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU - UK	Auxib	120 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU - UK	Exxiv	60 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU - UK	Exxiv	90 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU - UK	Exxiv	120 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU - UK	Turox	60 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU - UK	Turox	90 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Ηνωμένο	Merck Sharp & Dohme Ltd	Turox	120 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Βασίλειο	Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU - UK				

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ
ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΑΝ
ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΜΕΑ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Τον Σεπτέμβριο του 2004, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) της ροφεκοξίμπης (ενός εκλεκτικού αναστολέα του ενζύμου κυκλο-οξυγενάση 2 (Cox-2)) ενημέρωσε τον ΕΜΕΑ ότι τα στοιχεία νέας κλινικής μελέτης (APPROVe) για τη ροφεκοξίμπη κατέδειξαν κίνδυνο θρομβωτικών καρδιαγγειακών επεισοδίων. Τα στοιχεία αυτά είχαν ως αποτέλεσμα να αποσύρει ο ΚΑΚ το Vioxx (ροφεκοξίμπη) από την παγκόσμια κυκλοφορία στις 30 Σεπτεμβρίου 2004, ενώ τέθηκαν ερωτήματα ως προς την καρδιαγγειακή ασφάλεια άλλων αναστολέων της Cox-2.

Έπειτα από τις συζητήσεις κατά τη συνεδρίαση της ολομέλειας της CHMP τον Οκτώβριο του 2004, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή προέβη σε σύσταση, σύμφωνα με την οποία το εν λόγω πρόβλημα δημόσιας υγείας που αφορά σε όλες τις πτυχές της καρδιαγγειακής ασφάλειας, συμπεριλαμβανομένων των θρομβωτικών επεισοδίων και των καρδιακών και νεφρικών επεισοδίων, πρέπει να αποτελέσει αντικείμενο κοινοτικής διαδικασίας διαιτησίας σύμφωνα με το άρθρο 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, όπως τροποποιήθηκε, σε ό,τι αφορά τα προϊόντα που δεν έχουν εγκριθεί στο πλαίσιο της κεντρικής διαδικασίας και τα οποία περιέχουν σελεκοξίμπη, ετορικοξίμπη και λουμιρακοξίμπη, και αντικείμενο διαδικασίας αξιολόγησης σύμφωνα με το άρθρο 18 του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 2309/93 του Συμβουλίου, όπως τροποποιήθηκε, σε ό,τι αφορά εγκεκριμένα στο πλαίσιο της κεντρικής διαδικασίας προϊόντα που περιέχουν σελεκοξίμπη (Onsenal), παρεκοξίμπη (Dynastat/Rayzon) και βαλδεκοξίμπη (Bextra/Valdyn), οι οποίες ξεκίνησαν τον Νοέμβριο του 2004.

Κατά τη συνεδρίαση της CHMP τον Φεβρουάριο του 2005, πραγματοποιήθηκαν συζητήσεις σχετικά με την καρδιαγγειακή ασφάλεια. Η CHMP συμφώνησε ότι χρειαζόταν περιορισμός ασφαλείας κατεπείγοντος χαρακτήρα για την καρδιαγγειακή ασφάλεια, με στόχο την εισαγωγή νέων αντενδείξεων και την ενίσχυση των προειδοποιήσεων και των πληροφοριών σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες στην ΠΧΠ. Αυτός ο περιορισμός ασφαλείας κατεπείγοντος χαρακτήρα ξεκίνησε στις 16 Φεβρουαρίου 2005 και ολοκληρώθηκε στις 17 Φεβρουαρίου 2005.

Στις 7 Απριλίου 2005, η Υπηρεσία Ελέγχου Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) και ο ΕΜΕΑ ζήτησαν από την Pfizer να αποσύρει οικειοθελώς από την κυκλοφορία το Bextra (βαλδεκοξίμπη) και η Pfizer συμφώνησε να αναστείλει τις πωλήσεις και την κυκλοφορία του Bextra παγκοσμίως, εν αναμονή περαιτέρω συζητήσεων σε ό,τι αφορά τη δυσμενή αναλογία κινδύνου έναντι του οφέλους, λόγω των στοιχείων σχετικά με σοβαρές δερματικές αντιδράσεις.

Στις 20 Απριλίου 2005, κατά τη διάρκεια ακρόασης, η Pfizer παρουσίασε στοιχεία σχετικά με σοβαρές δερματικές αντιδράσεις για τη βαλδεκοξίμπη.

Έπειτα από αίτημα της Ευρωπαϊκής Επιτροπής, το πεδίο της συνεχιζόμενης αξιολόγησης της φαρμακευτικής κατηγορίας διευρύνθηκε προκειμένου να συμπεριληφθεί η αξιολόγηση των σοβαρών δερματικών αντιδράσεων, πέραν των πτυχών της καρδιαγγειακής ασφάλειας.

Στις 23 Ιουνίου 2005, η CHMP κατέληξε στα ακόλουθα συμπεράσματα:

▪ Έπειτα από την αξιολόγηση:

- των νέων στοιχείων που παρασχέθηκαν για τη ροφεκοξίμπη από την κλινική μελέτη APPROVe, η οποία αποκάλυψε κίνδυνο θρομβωτικών καρδιαγγειακών επεισοδίων,
- των στοιχείων σχετικά με τη σελεκοξίμπη που παρουσιάστηκαν στο πλαίσιο της μελέτης APC, από τα οποία προέκυψε ότι υπάρχει αυξημένος δόσοεξαρτώμενος κίνδυνος σοβαρών καρδιαγγειακών επεισοδίων,
- των στοιχείων για τη βαλδεκοξίμπη και την παρεκοξίμπη που παρουσιάστηκαν στο πλαίσιο των μελετών χειρουργικής επέμβασης CABG (αορτοστεφανιαία παράκαμψη με μόσχευμα) και CABG II, τα οποία κατέδειξαν υψηλότερο ποσοστό σοβαρών καρδιαγγειακών θρομβοεμβολικών επεισοδίων στο σκέλος θεραπευτικής αγωγής με παρεκοξίμπη/βαλδεκοξίμπη σε σύγκριση με την ομάδα ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο,

- των στοιχείων για την ετορικοξίμπη στο πλαίσιο της μελέτης EDGE και σε συγκεντρωτικές αναλύσεις άλλων κλινικών μελετών, από τα οποία προκύπτει συσχετισμός με υψηλότερο κίνδυνο θρομβώσεων σε σύγκριση με την ναπροξένη,
- των στοιχείων για τη λουμιρακοξίμπη στο πλαίσιο της μελέτης Target, από τα οποία προκύπτει μικρή αύξηση των θρομβωτικών επεισοδίων (ιδίως έμφραγμα του μυοκαρδίου) έναντι της ναπροξένης,

το σύνολο των διαθέσιμων στοιχείων καταδεικνύει αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών ανεπιθύμητων ενεργειών για την κατηγορία των αναστολέων Cox-2 και συμφωνήθηκε ότι υπάρχει συσχετισμός ανάμεσα στη διάρκεια και τη λαμβανόμενη δόση και στην πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακής αντίδρασης.

▪ Έπειτα από την αξιολόγηση των στοιχείων σχετικά με τις σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, η ετορικοξίμπη συνδέεται με σχετικά χαμηλό ποσοστό σοβαρών δερματικών αντιδράσεων. Ωστόσο, οι τρέχουσες εκτιμήσεις βασίζονται σε περιορισμένα στοιχεία ενώ οι ελλειπείς αναφορές δεν είναι δυνατόν να εκτιμηθούν ποσοτικά.

Η CHMP επιβεβαίωσε τις αλλαγές στις πληροφορίες προϊόντος, οι οποίες εισήχθηκαν ήδη μέσω τροποποίησης τύπου II που εγκρίθηκε τον Μάιο του 2005 μετά τον περιορισμό ασφαλείας κατεπείγοντος χαρακτήρα, και ζήτησε περαιτέρω αλλαγές.

Οι αλλαγές στις πληροφορίες προϊόντος σε σχέση με το καρδιαγγειακό σύστημα μπορούν να συνοψισθούν ως εξής:

- προσθήκη δήλωσης ότι η απόφαση για τη συνταγογράφηση ενός εκλεκτικού αναστολέα της COX-2 πρέπει να βασίζεται σε αξιολόγηση των συνολικών κινδύνων για κάθε μεμονωμένο ασθενή,
- προσθήκη δήλωσης ότι οι συνταγογράφοι πρέπει να χρησιμοποιούν την ελάχιστη αποτελεσματική δόση, για όσο το δυνατόν μικρότερη διάρκεια, καθώς και ότι πρέπει να επαναξιολογείται συχνά η ανάγκη για ανακούφιση από τον πόνο.
- προσθήκη των αντενδείξεων *Διαγνωσμένη ισχαιμική καρδιοπάθεια και/ή αγγειακή εγκεφαλική νόσος και περιφερική αρτηριοπάθεια*
- προσθήκη προειδοποίησης αναφορικά με κλινικές μελέτες από τις οποίες προκύπτει ότι οι εκλεκτικοί αναστολείς της COX-2 μπορεί να συνδέονται με κίνδυνο θρομβωτικών επεισοδίων (ιδίως έμφραγμα του μυοκαρδίου και εγκεφαλικό επεισόδιο) σε σχέση με το εικονικό φάρμακο και ορισμένα ΜΣΑΦ,
- προσθήκη προειδοποίησης για ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για καρδιοπάθεια, όπως υπέρταση, υπερλιπιδαιμία (υψηλά επίπεδα χοληστερόλης), διαβήτη και κάπνισμα,
- προσθήκη προειδοποίησης για τους συνταγογράφους ώστε να εξετάζουν το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας, εάν κατά τη διάρκεια της αγωγής οι ασθενείς παρουσιάζουν επιδείνωση στη λειτουργία του προαναφερθέντος συστήματος οργάνων,
- προσθήκη προειδοποίησης για τους συνταγογράφους σε σχέση με την υπέρταση και την παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια της αγωγής με ετορικοξίμπη. Σε περίπτωση σημαντικής αύξησης της αρτηριακής πίεσης, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο εναλλακτικής θεραπείας,
- προσθήκη προειδοποίησης για τους συνταγογράφους ώστε να είναι προσεκτικοί όταν συνταγογραφούν ΜΣΑΦ, σε συνδυασμό με αναστολείς MEA ή ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II.

Οι αλλαγές στις πληροφορίες προϊόντος σε σχέση με την μελέτη SCAR μπορούν να συνοψισθούν ως εξής:

- προσθήκη προειδοποίησης, ώστε να αναφέρεται ότι η έναρξη των δερματικών αντιδράσεων εμφανίζεται στην πλειονότητα των περιστατικών εντός του πρώτου μήνα αγωγής,
- προσθήκη προειδοποίησης για ασθενείς με ιστορικό αλλεργίας σε φάρμακα,
- αυστηρότερη προειδοποίηση προκειμένου να τονιστεί ότι με τους αναστολείς της Cox-2 έχουν ήδη παρουσιαστεί θανατηφόρες σοβαρές δερματικές αντιδράσεις,
- προσθήκη λεπτομερέστερης περιγραφής των πρώτων ενδείξεων δερματικών αντιδράσεων που οδηγούν σε διακοπή της αγωγής.

ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Κατόπιν τούτου, η CHMP:

- κρίνει ότι η σχέση οφέλους/κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ετορικοξίμη για τις συμφωνηθείσες ενδείξεις εξακολουθεί να είναι θετική και πρέπει να διατηρηθούν οι άδειες κυκλοφορίας σύμφωνα με την αναθεωρημένη περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος (επισυνάπτεται στο παράρτημα III της γνωμοδότησης της CHMP),
- καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η καρδιαγγειακή ασφάλεια και οι σοβαρές δερματικές αντιδράσεις πρέπει να παρακολουθούνται και να αξιολογούνται συνεχώς και με τη δέουσα προσοχή.
- συνιστά τη λήψη μέτρων παρακολούθησης με στόχο την περαιτέρω διερεύνηση της ασφάλειας της ετορικοξίμης.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Σημείωση: Το παρόν SPC (Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος) αποτελούσε παράρτημα της Απόφασης της Επιτροπής σχετικά με το παραπεμπτικό σύμφωνα με το Άρθρο 31 που αφορά τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ετορικοξίμη. Τα κείμενα ήταν τότε έγκυρα.

Μετά την Απόφαση της Επιτροπής, οι Αρμόδιες Αρχές του Κράτους Μέλους θα ενημερώσουν τις πληροφορίες του προϊόντος όπως απαιτείται. Ως εκ τούτου, το παρόν SPC πιθανά να μην αντανακλά το τρέχον κείμενο.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Δισκία <ΕΠΙΝΟΗΘΕΪΣΑ ΟΝΟΜΑΣΙΑ> 60 mg Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο Δισκία/Δισκία
Δισκία <ΕΠΙΝΟΗΘΕΪΣΑ ΟΝΟΜΑΣΙΑ> 90 mg Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο Δισκία/Δισκία
Δισκία <ΕΠΙΝΟΗΘΕΪΣΑ ΟΝΟΜΑΣΙΑ> 120 mg Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο Δισκία/Δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο/δισκίο.

Δισκία 60 mg: Χρώματος πράσινου, σε σχήμα μήλου, αμφίκυρτα, με σημειωμένο στη μία πλευρά “447” και “MSD” στην άλλη.

Δισκία 90 mg: Χρώματος λευκού, σε σχήμα μήλου, αμφίκυρτα, με σημειωμένο στη μία πλευρά “454” και “MSD” στην άλλη.

Δισκία 120 mg: Χρώματος ανοιχτού πράσινου, σε σχήμα μήλου, αμφίκυρτα, με σημειωμένο στη μία πλευρά “541” και “MSD” στην άλλη.

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 <ΕΠΙΝΟΗΘΕΪΣΑ ΟΝΟΜΑΣΙΑ> χορηγείται από το στόμα και μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή. Η έναρξη δράσης του φαρμάκου μπορεί να επιτευχθεί ταχύτερα όταν η <ΕΠΙΝΟΗΘΕΪΣΑ ΟΝΟΜΑΣΙΑ> 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 ετορικοξίμπη 120 mg θα πρέπει να χορηγείται μόνο για την περίοδο της οξείας φάσης των συμπτωμάτων. Στις κλινικές μελέτες για την οξεία ουρική αρθρίτιδα, η ετορικοξίμπη 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 ετορικοξίμπη μπορεί να αυξηθούν με τη δόση και τη διάρκεια της έκθεσης, πρέπει να χορηγείται η χαμηλότερη αποτελεσματική ημερήσια δόση για τη μικρότερη δυνατή διάρκεια θεραπείας. Η ανάγκη του ασθενούς για συμπτωματική ανακούφιση και η απόκριση στη θεραπεία, πρέπει να επανεκτιμάται περιοδικά, ιδιαίτερα σε ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα (βλέπε 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 $\geq$ 10), για αυτό το λόγο, η χορήγησή 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 $\geq$ 30 ml/min* (βλέπε 5.2). Αντενδείκνυται η χορήγηση του ετορικοξίμπη 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 (διατρήσεις, 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 (ιδιαίτερος 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 ετορικοξίμπη μπορεί να αυξηθούν με τη δόση και τη διάρκεια της έκθεσης, πρέπει να χορηγείται η χαμηλότερη αποτελεσματική ημερήσια δόση για τη μικρότερη δυνατή διάρκεια θεραπείας. Η ανάγκη του ασθενούς για συμπτωματική ανακούφιση και η απόκριση στη θεραπεία πρέπει να επανεκτιμάται περιοδικά, ιδιαίτερα σε ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα. (βλέπε λήμματα 4.2, 4.3, 4.8 και 5.1).

Οι ασθενείς με σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων (π.χ. υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, σακχαρώδη διαβήτη, κάπνισμα) πρέπει να αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με ετορικοξίμπη 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 αντιαιμοπεταλιακής δράσης. Επομένως, η αντιαιμοπεταλιακή 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 επιβαρυνμένης νεφρικής διήθησης, η χορήγηση της ετορικοξίμπης μπορεί να προκαλέσει μείωση στο σχηματισμό των προσταγλανδινών και δευτερογενώς μείωση της νεφρικής αιμάτωσης και ως εκ τούτου να οδηγήσει σε περαιτέρω επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας. Οι ασθενείς που είναι σε μεγαλύτερο κίνδυνο εν προκειμένω, είναι εκείνοι με προϋπάρχουσα σημαντική επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας, μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια ή κίρρωση. Σε 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 ετορικοξίμπη. 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 γίνουν απαραίτητοι έλεγχοι, και εάν χρειασθεί μπορεί να διακοπεί η ετορικοξίμπη.

Η ετορικοξίμπη 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 ετορικοξίμπη. 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 ετορικοξίμπη 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.

Εχουν 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.

Εχουν 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, βλάβης του βλεννογόνου ή οποιουδήποτε άλλου σημείου υπερευαισθησίας.

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

Θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν συγχωρηγείται 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 <ΕΠΙΝΟΗΘΕΙΣΙΑ ΟΝΟΜΑΣΙΑ> περιέχουν λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, με έλλειψη της Lapp λακτάσης ή δυσανορρόφηση 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 ετορικοξίμπη 120 mg ημερησίως συνδέθηκε με περίπου 13% αύξηση στο χρόνο προθρομβίνης (International Normalised Ratio, 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, ι αναστολείς MEA και Ανταγωνιστές της Αγγειοτασίνης II: Τα ΜΣΑΦ ενδέχεται να μειώσουν την επίδραση των διουρητικών και άλλων αντιυπερτασικών φαρμάκων. Σε ορισμένους ασθενείς με επιβαρυνμένη νεφρική ανεπάρκεια (όπως π.χ ασθενείς με αφυδάτωση ή ηλικιωμένοι ασθενείς με επιβαρυνμένη νεφρική λειτουργία) η συγχορήγηση αναστολέα MEA 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 ετορικοξίμπη ταυτόχρονα με αναστολείς MEA 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 ετορικοξίμπη 120 mg μια φορά ημερησίως δεν είχε επίδραση στην αντιαιμοπεταλιακή δράση του ακετυλοσαλικυλικού οξέος (81 mg μια φορά ημερησίως). Η ετορικοξίμπη μπορεί να χρησιμοποιηθεί ταυτόχρονα με το ακετυλοσαλικυλικό οξύ σε δόσεις που χορηγούνται για την καρδιαγγειακή προφύλαξη (χαμηλή δόση ακετυλοσαλικυλικού οξέος). Πάντως, η ταυτόχρονη χορήγηση χαμηλής δόσης ακετυλοσαλικυλικού οξέος με ετορικοξίμπη μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση του ρυθμού εμφάνισης των ελκών του γαστρεντερικού ή άλλων επιπλοκών σε σχέση με την χρήση μόνο ετορικοξίμπη. Ταυτόχρονη χορήγηση του ετορικοξίμπη 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 ετορικοξίμπη, 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 ετορικοξίμπη και κάποιο από αυτά τα φάρμακα χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό.

Φαρμακοκινητικές επιδράσεις

Η επίδραση της ετορικοξίμπης 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 ετορικοξίμπης 60, 90, ή 120 mg με χορηγούμενη την κάθε δόση μία φορά ημερησίως για επτά ημέρες, σε ασθενείς που ελάμβαναν εφάπαξ εβδομαδιαίες δόσεις μεθοτρεξάτης των 7.5 έως 20 mg για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Τα 60 και 90 mg ετορικοξίμπη δεν είχαν καμιά επίδραση στην συγκέντρωση της μεθοτρεξάτης στο πλάσμα ή την νεφρική κάθαρση. Στην μια μελέτη η ετορικοξίμπη 120 mg δεν είχε επίδραση. Ενώ στην άλλη μελέτη, η ετορικοξίμπη 120 mg αύξησε τις συγκεντρώσεις της μεθοτρεξάτης στο πλάσμα κατά 28 % και μείωσε την νεφρική κάθαρση της μεθοτρεξάτης κατά 13 %. Όταν συγχορηγούνται ετορικοξίμπη 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™ < ή τοπικού εμπορικού σήματος > ήταν λιγότερο από το ήμισυ αυτών που παρατηρήθηκαν όταν χορηγήθηκε το PREMARIN™ < ή τοπικό εμπορικό σήμα > 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 < ή τοπικό εμπορικό σήμα > 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 του ετορικοξίμπη 120 mg δεν τροποποίησε την ηπατική δράση του CYP3A4 , όπως εκτιμήθηκε με την αναπνευστική δοκιμασία μετά από ενδοφλέβια χορήγηση ερυθρομυκίνης.

Επιδράσεις άλλων φαρμάκων στη φαρμακοκινητική της ετορικοξίμπης

Η κύρια μεταβολική οδός της ετορικοξίμπης γίνεται μέσω των ενζύμων CYP. Το CYP3A4 φαίνεται να εμπλέκεται στον μεταβολισμό της ετορικοξίμπης *in vivo*. Μελέτες *in vitro* υποδεικνύουν ότι το

CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 και το CYP2C19 μπορούν επίσης να συμμετέχουν ως καταλύτες στην κύρια μεταβολική οδό, όμως δεν έχει μελετηθεί *in vivo* η ποσοτική αναλογία τους.

Κετοконаζόλη: Η κετοконаζόλη, ένας ισχυρός αναστολέας του CYP3A4, 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 συγχρόνηση της ετορικοξίμπης με ριφαμπικίνη, έναν ισχυρό επαγωγέα των ενζύμων του CYP, οδηγεί σε μείωση των συγκεντρώσεων του ετορικοξίμπη στο πλάσμα περίπου κατά 65%. Αυτή η αλληλεπίδραση μπορεί να οδηγήσει στην επανεμφάνιση των συμπτωμάτων όταν Η ετορικοξίμπη συγχρηγείται με την ριφαμπικίνη. Παρόλο που βάσει της συγκεκριμένης πληροφορίας μπορεί να προταθεί μια αύξηση της δόσης, δόσεις της ετορικοξίμπη 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 ετορικοξίμπη 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 ετορικοξίμπη για ένα χρόνο ή περισσότερο για την ΟΑ ή ΡΑ.

Σε μια κλινική μελέτη για οξεία ουρική αρθρίτιδα, οι ασθενείς έλαβαν ετορικοξίμπη 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 ετορικοξίμη 60 mg ή 90 mg για διάστημα έως 12 εβδομάδες ή από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου:

(Πολύ Συχνές ($>1/10$) Συχνές ($\geq 1/100$, $<1/10$), Όχι συχνές ($\geq 1/1000$, $<1/100$), 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 αγγειοιδήματος, 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 ότων 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 συμβλήματα δεν φαίνεται να υπερβαίνει το 1% ανά έτος με βάση τα υπάρχοντα δεδομένα (όχι συχνή)

Αναπνευστικές, θωρακικές και μεσοθωρακικές διαταραχές :

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.

Οχι 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 :

Οχι 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:

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

Διαταραχές των νεφρών και του ουροποιητικού συστήματος :

Οχι 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 γρίπης.

Οχι συχνές: θωρακικό άλγος

Ερευνες:

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

Οχι 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 ετορικοξίμη: 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 ετορικοξίμη.

Στις κλινικές μελέτες, η χορήγηση εφ'άπαξ δόσης ετορικοξίμη 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 ετορικοξίμη δεν απομακρύνεται με την αιμοδιύλωση και δεν είναι γνωστό εάν η ετορικοξίμη απομακρύνεται με περιτοναϊκή κάθαρση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

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

ATC κώδικας: MO1 AH05

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

Σε όλο το φάσμα φαρμακολογικών κλινικών μελετών, το <ΕΠΙΝΟΗΘΕΙΣΑ ΟΝΟΜΑΣΙΑ> παρουσίασε δοσοεξαρτώμενη 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 σύγκλειση του αρτηριακού πόρου, την ρύθμιση της νεφρικής λειτουργίας και σε λειτουργίες του κεντρικού νευρικού συστήματος (επαγωγή πυρετού, η αίσθηση του πόνου, και νοητική λειτουργία). Η COX-2 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 ανεπιθύμητων 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 ναπροξένη 500 mg δύο φορές ημερησίως. Η διαφορά στην αντιαιμοπεταλιακή δράση μεταξύ ορισμένων ΜΣΑΦ που αναστέλλουν την COX-1 και των αναστολέων της COX-2 μπορεί να είναι κλινικά σημαντική για τους ασθενείς με κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Οι αναστολές 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 σχετίστηκε 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 (1,11 περιστατικά 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 ετορικοξίμη και δικλοφενάκη αντιστοίχως. Η συχνότητα των ισχαιμικών επεισοδίων ήταν 0,14 έναντι 0,23 ανά 100 ασθενείς-έτη για την ετορικοξίμη έναντι δικλοφενάκης αντίστοιχα.

Καρδιονεφρικά επεισόδια: Στατιστικά σημαντικά περισσότεροι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ετορικοξίμη από ότι με δικλοφενάκη, παρουσίασαν ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίστηκαν 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 ετορικοξίμη έναντι 0,7% για τη δικλοφενάκη. Η συχνότητα συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας ήταν 0,4% για την ετορικοξίμη έναντι 0,2% για την δικλοφενάκη.

Ηπατικές ανεπιθύμητες ενέργειες: Η ετορικοξίμη σχετίστηκε 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 ετορικοξίμη 60 mg χορηγούμενο 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 (PA) 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 ετορικοξίμη 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 ετορικοξίμης, 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 ετορικοξίμη 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 ετορικοξίμης 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, PA 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 ετορικοξίμη (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 ετορικοξίμης και του placebo.

Σε μία τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με placebo, παράλληλων ομάδων μελέτη αξιολογήθηκαν οι επιδράσεις της θεραπείας 15 ημερών με ετορικοξίμη (90 mg), σελεκοξίμη (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 ετορικοξίμη, σελεκοξίμη, 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 ετορικοξίμη σχετίστηκε με στατιστικά σημαντική αύξηση κατά την ημέρα 14, συγκρινόμενη με τη σελεκοξίμη και τη ναπροξένη (μέση διαφορά σε σύγκριση με την αρχική τιμή για τη συστολική αρτηριακή πίεση: ετορικοξίμη 7,7 mmHg, σελεκοξίμη 2,4 mmHg, ναπροξένη 3,6 mmHg).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η ετορικοξίμη 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 συκέντρωση 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 ετορικοξίμης είναι γραμμική καθ' όλο το εύρος της κλινικής δοσολογίας. Η συγχορήγηση με τροφή (γεύμα με υψηλά λιπαρά) δεν είχε επίδραση στο ποσοστό απορρόφησης του ετορικοξίμη 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 ετορικοξίμη χορηγήθηκε χωρίς να ληφθεί υπόψη η λήψη τροφής.

Κατανομή

Η ετορικοξίμη δεσμεύεται από τις πρωτεΐνες του πλάσματος σε ποσοστό 92 % περίπου σε συγκεντρώσεις 0.05 mcg/ml έως 5 µg/ml. Ο όγκος κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση (V_{dss}) στον άνθρωπο είναι 120 λίτρα περίπου.

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

Μεταβολισμός

Η ετορικοξίμη μεταβολίζεται εκτεταμένα με περίπου < 1 % της δόσης να ανακτάται στα ούρα ως αμετάβλητο φάρμακο. Η κύρια μεταβολική οδός όπου να παραχθεί το 6'-hydroxymethyl-παράγωγο, καταλύεται μέσω των ενζύμων CYP. Το CYP3A4 φαίνεται να εμπλέκεται στον μεταβολισμό της ετορικοξίμης *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 ετορικοξίμης, που παράγεται από την περαιτέρω οξείδωση του 6'-υδροξυμεθυλο παραγώγου. Οι κύριοι αυτοί μεταβολίτες είτε δεν έχουν καμία 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 ετορικοξίμης 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 του ετορικοξίμη επισυμβαίνει σχεδόν αποκλειστικά μέσω του μεταβολισμού του, ακολουθούμενη από νεφρική απέκκριση. Οι συγκεντρώσεις της ετορικοξίμης 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 ετορικοξίμπης 60 mg **κάθε δεύτερη ημέρα**, είχαν παρόμοια μέση τιμή της AUC με εκείνη των υγιών ατόμων στα οποία χορηγήθηκε 60 mg ετορικοξίμπης 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 ετορικοξίμπης 60 mg μία φορά ημερησίως και στους εφήβους που ζυγίζουν > 60 kg, που τους χορηγήθηκε ετορικοξίμπης 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 ετορικοξίμπης δεν είναι γενετοξική. Η ετορικοξίμπης δεν ήταν καρκινογόνο στα ποντίκια. Οι αρουραίοι παρουσίασαν ηπατοκυτταρικό και θυλακιώδες κυτταρικό αδένωμα του θυρεοειδούς σε δόσεις >2 φορές την ημερήσια ανθρώπινη δόση [90 mg], με βάση τη συστηματική έκθεση, όταν χορηγήθηκε περίπου για δύο χρόνια. Ηπατοκυτταρικά και θυλακιώδη αδενώματα του θυρεοειδούς που παρατηρήθηκαν στους αρουραίους, θεωρούνται ότι είναι το αποτέλεσμα ενός ειδικού μηχανισμού στους αρουραίους που σχετίζεται με την επαγωγή του ηπατικού ενζύμου CYP. Η ετορικοξίμπης δεν έδειξε ότι προκαλεί επαγωγή του ηπατικού ενζυμικού συστήματος CYP3A στον άνθρωπο.

Στους αρουραίους, τοξικότητα του ετορικοξίμπης στο γαστρεντερικό αυξήθηκε με τη δόση και το χρόνο έκθεσης. Σε μια 14 εβδομάδων μελέτη τοξικότητας. Η ετορικοξίμπης 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 ετορικοξίμπης 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 ετορικοξίμπης. 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 ετορικοξίμη 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 ετορικοξίμη κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας : Calcium hydrogen phosphate (anhydrous), croscarmellose sodium, magnesium stearate, microcrystalline cellulose.

Επικάλυψη δισκίου : carnauba wax, lactose monohydrate, hypromellose, titanium dioxide (E-171), glycerol triacetate. Τα δισκία 60-και 120-mg επίσης περιέχουν indigo carmine lake (E132), και yellow ferric oxide (E172).

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φιάλες: Φυλάσσεται τον περιέκτη ερμητικά κλειστό.

Blisters: Να φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Αλουμίνιο/αλουμίνιο blisters σε συσκευασίες που περιέχουν 2, 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 98, ή 100 δισκία.

Αλουμίνιο/αλουμίνιο blisters (unit dose) σε συσκευασίες των 50 ή 100 δισκίων.

Λευκές, στρογγυλές φιάλες HDPE με ένα πώμα πολυπροπυλενίου, που περιέχουν 30 ή 90 δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορήσουν όλες οι συσκευασίες στην αγορά.

6.6 Οδηγίες χρήσης/ και χειρισμού

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ IV
ΟΡΟΙ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Μέτρα παρακολούθησης που πρέπει να υποβάλει ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας

Κατόπιν απαίτησης της CHMP, ο ΚΑΚ συμφώνησε να υποβάλει τα μέτρα παρακολούθησης που παρατίθενται κατωτέρω:

Τομέας	Περιγραφή
Κλινική πτυχή 1	Ο ΚΑΚ δεσμεύεται να ενημερώνει την CHMP για το αποτέλεσμα των μελετών MEDAL και EDGE II σχετικά με την καρδιαγγειακή και γαστρεντερική ασφάλεια, μόλις αυτές ολοκληρωθούν, ενώ θα παρέχει τις απαραίτητες ενημερώσεις, όποτε χρειάζεται.
Κλινική πτυχή 2	Θα συνεχίσει να παρακολουθεί την έκθεση των ασθενών στην ετορικοξίμπη στην GPRD και να αξιολογεί τη πιθανή συμβολή των μελετών παρατήρησης. <u>Θα υποβάλει πρωτόκολλο περιγραφικής μελέτης στη CHMP.</u>
Κλινική πτυχή 3	Περαιτέρω αναθεωρήσεις της ΠΧΠ θα κοινοποιούνται άμεσα στους επαγγελματίες της υγείας και θα περιλαμβάνονται χωρίς καθυστέρηση στο σχετικό έντυπο υλικό και τους δικτυακούς τόπους των προϊόντων.
Κλινική πτυχή 4	Θα αναλάβει την υλοποίηση σχεδίου διαχείρισης κινδύνων, όπως ανακοινώθηκε στην CHMP κατά τη συνεδρίαση του Μαΐου 2005 και αναπτύχθηκε στην απάντηση για την έκθεση αξιολόγησης στις 10 Μαΐου 2005.