

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 ΒΕΛΓΙΟ	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
Δανία	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Κάτω Χώρες	Arcoxia	60 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Δανία	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Κάτω Χώρες	Arcoxia	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>
Δανία	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC 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	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 Κάτω Χώρες	Turox	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	Turox	120 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Ελλάδα	Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp &	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>
	Dohme Tatoiou Street. 18 th Km Athens-Lamia National Road 14671Nea Erythrea, Athens Ελλάδα				
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 Ελλάδα	Arcoxia	120 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	Turox	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	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>
	Dohme Tatoiou Street. 18 th Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea, Athens 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
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	Arcoxia	90 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>
	Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Ηνωμένο Βασίλειο				
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. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Ιταλία	Arcoxia	60 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	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	Algix	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>
Ιταλία	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
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
Λουξεμβούργο	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bruxelles ΒΕΛΓΙΟ	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>
Λουξεμβούργο	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bruxelles ΒΕΛΓΙΟ	Arcoxia	90 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Λουξεμβούργο	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bruxelles ΒΕΛΓΙΟ	Arcoxia	120 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Λουξεμβούργο	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bruxelles ΒΕΛΓΙΟ	Ranaxox	60 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Λουξεμβούργο	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bruxelles ΒΕΛΓΙΟ	Ranaxox	90 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Λουξεμβούργο	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bruxelles ΒΕΛΓΙΟ	Ranaxox	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	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 90	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>
Κάτω Χώρες	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Κάτω Χώρες	Arcoxia 120	120 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 60	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	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
Πορτογαλία	Merck Sharp & Dohme, (Πορτογαλία)	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>
	Lda. Quinta da Fonte, Edifício Vasco da Gama n.º 19, Porto Salvo 2780-730 Paço d' Arcos Πορτογαλία			λεπτό υμένιο δισκίο	
Πορτογαλία	Merck Sharp & Dohme, (Πορτογαλία) Lda. Quinta da Fonte, Edifício 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, (Πορτογαλία) Lda. Quinta da Fonte, Edifício 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	Laboratórios BIA-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	Laboratórios BIA-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	Laboratórios BIA-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
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

<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	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
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

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

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ (ΤΩΝ)
ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ(-ΕΩΝ) ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΠΟΥ
ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΑΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΜΕΑ**

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ

ΓΕΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ ΣΕΛΕΚΟΞΙΜΠΗ, ΕΤΟΡΙΚΟΞΙΜΠΗ, ΠΑΡΕΚΟΞΙΜΠΗ, ΡΟΦΕΚΟΞΙΜΠΗ ΚΑΙ ΒΑΛΔΕΚΟΞΙΜΠΗ

- ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι αναστολείς της COX-2, σελεκοξίμπη, ετορικοξίμπη, ροφεκοξίμπη, παρεκοξίμπη και βαλδεκοξίμπη, αποτελούν μία σχετικά νέα ομάδα ουσιών που η κοινή τους φαρμακολογική δράση είναι η εκλεκτική αναστολή της κυκλοοξυγενάσης-2. Οι αναστολείς της COX-2 έχουν εισαχθεί στην ιατρική πρακτική για τη θεραπεία ασθενών με χρόνιες φλεγμονώδεις εκφυλιστικές νόσους όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα και η οστεοαρθρίτιδα.

Αρχικά, εγκρίθηκε η χρήση της ροφεκοξίμπης και της σελεκοξίμπης στην ΕΕ για τις ενδείξεις αυτές και στη συνέχεια, η χρήση της ροφεκοξίμπης για τη θεραπεία οξέος άλγους και άλγους οφειλόμενου σε πρωτοπαθή δυσμηνόρροια. Η ετορικοξίμπη εγκρίθηκε αργότερα για τη θεραπεία ρευματικών παθήσεων, συμπεριλαμβανομένης της ουρικής αρθρίτιδας, σε ορισμένα κράτη μέλη της ΕΕ. Η βαλδεκοξίμπη εγκρίθηκε για ενδείξεις ρευματικών παθήσεων και πρωτοπαθούς δυσμηνόρροιας μετά την έναρξη της παραπεμπτικής διαδικασίας. Η παρεκοξίμπη, προφάρμακο της βαλδεκοξίμπης, εγκρίθηκε για τη βραχείας διάρκειας θεραπεία του μετεγχειρητικού άλγους με ενδοφλέβια ή ενδομυϊκή χορήγηση. Η σελεκοξίμπη εγκρίθηκε τον Οκτώβριο 2003 για ένδειξη «ορφανού» φαρμάκου (οικογενής αδενωματώδης πολυποδίαση).

Οι αναστολείς της COX-2 έχουν διερευνηθεί σε εκτενείς κλινικές μελέτες και σήμερα διατίθεται μεγάλος όγκος δεδομένων – τοξικολογικών, φαρμακολογικών, κλινικών και επιδημιολογικών. Όταν εγκρίθηκαν οι αναστολείς, δεν υπήρχαν επαρκή δεδομένα που να παρουσιάζουν οφέλη στη μακροχρόνια θεραπεία ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα και οστεοαρθρίτιδα σε σύγκριση με τα συνήθη ΜΣΑΦ. Επίσης, οι γνώσεις σχετικά με την ανεκτικότητα υπό φυσιολογική χρήση των αναστολέων της COX-2 ήταν περιορισμένες, π.χ. πέρα από το πλαίσιο των κλινικών μελετών, όπως και με όλες σχεδόν τις νέες χημικές ουσίες που εισάγονται στην ευρεία ιατρική πρακτική. Έχουν διενεργηθεί και δημοσιευθεί εκτενείς κλινικές δοκιμές (VIGOR: ροφεκοξίμπη έναντι ναπροξένης, CLASS: σελεκοξίμπη έναντι δικλοφενάκης ή ιμπουπροφένης) με χρήση υψηλής δοσολογίας για το σκοπό αυτόν, με κύριο στόχο την εξέταση της γαστρεντερικής ανοχής.

Τον Ιούλιο 2002, η Γαλλία ζήτησε από την CPMP να γνωμοδοτήσει σύμφωνα με το άρθρο 31 της Οδηγίας 2001/83 ΕΚ όπως αυτή τροποποιήθηκε, σχετικά με τη διατήρηση, τροποποίηση, αναστολή ή απόσυρση των αδειών κυκλοφορίας φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν αναστολείς της COX-2 (σελεκοξίμπη, ετορικοξίμπη, ροφεκοξίμπη, βαλδεκοξίμπη και παρεκοξίμπη) επανεκτιμώντας τη σχέση οφέλους-κινδύνου της κατηγορίας των προϊόντων.

Η CPMP, κατά τη διάρκεια συνεδρίασης που πραγματοποιήθηκε από 23 έως 25 Ιουλίου 2002 αποφάσισε την έναρξη της παραπεμπτικής διαδικασίας σύμφωνα με το άρθρο 31 της Οδηγίας 2001/83/ΕΚ όπως αυτή τροποποιήθηκε, για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν σελεκοξίμπη, ετορικοξίμπη, παρακοξίμπη, ροφεκοξίμπη και βαλδεκοξίμπη. Τα ερωτήματα που υποβλήθηκαν σχετίζονταν με την ασφάλεια για το γαστρεντερικό και καρδιαγγειακό σύστημα. Τον Οκτώβριο 2002, η CPMP διατύπωσε πρόσθετα ερωτήματα σχετικά με σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας (αναφυλαξία και αγγειοοίδημα) και σοβαρές δερματικές αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson, της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης, του πολύμορφου ερυθήματος και της αποφολιδωτικής δερματίτιδας σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπευτική αγωγή με αναστολείς της COX-2.

- ΘΕΜΑΤΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ

Αποδείχθηκε η αποτελεσματικότητα της ετορικοξίμπης στη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας ή της οστεοαρθρίτιδας και του άλγους στην ουρική αρθρίτιδα. Διαπιστώθηκε υπεροχή της αποτελεσματικότητας ως προς το εικονικό φάρμακο και παρόμοια επίπεδα αποτελεσματικότητας με

τα μη εκλεκτικά ΜΣΑΦ (δικλοφενάκη, ναπροξένη, ιμπουπροφένη) σε συγκριτικά κλινικά περιβάλλοντα, ισοδύναμη δοσολογία και διάρκεια θεραπευτικής αγωγής.

- ΘΕΜΑΤΑ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ

Γαστρεντερική τοξικότητα

Τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με διατρήσεις, έλκη ή αιμορραγίες(ΔΕΑ)υπέδειξαν ότι δεν έχει αποδειχτεί σημαντικό και σταθερό όφελος για το γαστρεντερικό σύστημα με χρήση των αναστολέων της COX-2 σε σύγκριση με τα συμβατικά ΜΣΑΦ. Τα κλινικά δεδομένα που διατέθηκαν συγκεκριμένα για την ετορικοξίμη απέδειξαν σταθερό όφελος για το γαστρεντερικό σύστημα σε σύγκριση με τη ναπροξένη. Το σύνολο των δεδομένων για την ετορικοξίμη και των συγκριθέντων σκευασμάτων ιβουπροφαίνη ή δικλοφενάκη σχετικά με την ασφάλεια του γαστρεντερικού συστήματος ήταν περιορισμένο και τα διαστήματα εμπιστοσύνης κάλυπταν μεγάλο εύρος και δεν οδήγησαν ως εκ τούτου σε συμπεράσματα.

Η CPMP αποφάσισε να προσθέσει τη γενική δήλωση στο τμήμα 4.4 “Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση” και στο τμήμα 5.1 “Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες” της ΠΧΠ για όλους τους αναστολείς της COX-2 για ασθενείς που παρουσιάζουν κίνδυνο γαστρεντερικών επιπλοκών λόγω της χρήσης ΜΣΑΦ.

Δεν είναι γνωστό κατά πόσο το προφίλ της γαστρεντερικής τοξικότητας των αναστολέων COX-2 σε συνδυασμό με το ακετυλοσαλικυλικό οξύ είναι κατώτερο σε σχέση με τα συμβατικά ΜΣΑΦ όταν χορηγούνται με ακετυλοσαλικυλικό οξύ. Παρόλα αυτά, δεν υπάρχουν αποδεικτικά στοιχεία που να υποδηλώνουν ότι θα μπορούσε να είναι ανώτερο. Σύμφωνα με τα τρέχοντα δεδομένα για την ετορικοξίμη, οι πληροφορίες προϊόντος πρέπει να ενημερωθούν, ώστε να περιλαμβάνουν την πιθανή αύξηση της γαστρεντερικής τοξικότητας σε σύγκριση με τους αναστολείς της COX-2 ή το ακετυλοσαλικυλικό οξύ μόνο.

Σε συνέχεια των συζητήσεων και της εξέτασης της αξιολόγησης των δεδομένων που παρουσιάστηκαν για άλλους αναστολείς της COX-2, η CPMP αποφάσισε να ενημερώσει το τμήμα 4.4 “Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση” στην περίληψη των χαρακτηριστικών των προϊόντων (ΠΧΠ) σχετικά με την ταυτόχρονη χρήση όλων των αναστολέων της COX-2 και του ακετυλοσαλικυλικού οξέος.

Καρδιοαγγειακή τοξικότητα

Τα διαθέσιμα προκλινικά δεδομένα προκάλεσαν ανησυχία σχετικά με την ασφάλεια του καρδιοαγγειακού συστήματος (CV), και ιδιαίτερα σχετικά με το έμφραγμα του μυοκαρδίου (MI), ωστόσο, συχνά ελήφθησαν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Η διαφορά στην αντιαιμοπεταλιακή δραστηριότητα μεταξύ ορισμένων ΜΣΑΦ που αναστέλλουν την COX-1 και των εκλεκτικών αναστολέων της COX-2 ενδέχεται να είναι κλινικά σημαντική σε ασθενείς με κίνδυνο θρομβοεμβολικών αντιδράσεων. Η βάση δεδομένων για την κλινική ασφάλεια της ετορικοξίμης είναι μικρή, μπορεί εντούτοις να υποστηριχθεί ότι υπάρχει συνεπής τάση προς έναν υψηλότερο γενικό καρδιοαγγειακό κίνδυνο που συνδέεται με τη χρήση ετορικοξίμης σε σύγκριση με τη ναπροξένη. Σε αντίθεση με τα ΜΣΑΦ που αναστέλλουν την COX-1, οι αναστολείς COX-2, συμπεριλαμβανομένης της ετορικοξίμης, δεν εμφανίζουν αντιαιμοπεταλιακή δράση σε θεραπευτική δοσολογία. Όσον αφορά τον καρδιοαγγειακό κίνδυνο, μπορεί να υποστηριχθεί ότι υπάρχει ένα μικρό μειονέκτημα στην ασφάλεια των αναστολέων της COX-2 σε σύγκριση με τα συμβατικά ΜΣΑΦ. Συνεπώς, πρέπει να ενημερωθεί η ΠΧΠ σε ό,τι αφορά όλους τους αναστολείς της COX-2, συμπεριλαμβανομένης της ετορικοξίμης, με την προσθήκη στο τμήμα 4.4 “Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση” μιας προειδοποιητικής δήλωσης για τους ασθενείς με ιατρικό ιστορικό καρδιοαγγειακών παθήσεων ή για ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με ASA χαμηλής δόσης για προφύλαξη έναντι καρδιοαγγειακών θρομβοεμβολικών νόσων. Δεδομένου ότι βρίσκονται υπό εξέλιξη εκτενείς μελέτες σχετικά με την ανοχή του γαστρεντερικού στην ετορικοξίμη, η αξιολόγηση θα ζητηθεί μόλις είναι διαθέσιμα τα αποτελέσματα των μελετών.

Υπερευαισθησία και σοβαρές δερματικές αντιδράσεις

Για την ετορικοξίμητη, έχει παρατηρηθεί μικρός αριθμός δερματικών αντιδράσεων ή υπερευαισθησίας σε κλινικές μελέτες, καθώς και από τις αντιδράσεις κατά το πρώτο έτος κυκλοφορίας του προϊόντος. Δεδομένου του μεγέθους της βάσης δεδομένων, πρέπει να ληφθεί υπόψη η πιθανή εμφάνιση δερματικών αντιδράσεων και υπερευαισθησίας στην ετορικοξίμητη.

Επίσης, έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις σοβαρών δερματικών αντιδράσεων, ήτοι σύνδρομο Stevens-Johnson και τοξική επιδερμική νεκρόλυση, για άλλους αναστολείς της COX-2 και οι οποίες δεν μπορούν να αποκλειστούν και για την ετορικοξίμητη. Οι απόλυτοι αριθμοί και οι εκτιμήσεις για τη συχνότητα δείχνουν ότι αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται πολύ σπάνια.

Προκειμένου να διασφαλιστεί η τήρηση αυτών των εν δυνάμει θανατηφόρων παρενεργειών στην κλινική πρακτική, η CPMP αποφάσισε ότι πρέπει να συμπεριληφθεί μια γενική δήλωση στο τμήμα 4.4 “Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση” όλων των ΠΧΠ σχετικά με την υπερευαισθησία και τις σοβαρές δερματικές αντιδράσεις των αναστολέων της COX-2.

ΕΝΑΡΜΟΝΙΣΜΕΝΗ ΔΙΑΤΥΠΩΣΗ ΓΙΑ ΤΙΣ ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΓΙΑ ΟΛΟΥΣ ΤΟΥΣ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ COX-2

Σε συνέχεια της αξιολόγησης των δεδομένων που παρουσιάστηκαν για τη σελεκοξίμητη, την ετορικοξίμητη, τη ροφεκοξίμητη, τη βαλδεκοξίμητη και την παρεκοξίμητη, η CPMP ενέκρινε μια εναρμονισμένη διατύπωση, η οποία θα συμπεριληφθεί στην ΠΧΠ όλων των αναστολέων της COX-2 που αναφέρονται στο παραρτηματικό ή αφορούν στην επιστημονική αξιολόγηση. Η διατύπωση για την ετορικοξίμητη είναι ως εξής:

Τμήμα 4.4 “Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση”

Επιπλοκές του ανώτερου γαστρεντερικού συστήματος (διατρήσεις, έλκη, ή αιμορραγίες (PUBs)), ορισμένες από τις οποίες είχαν ως αποτέλεσμα το θάνατο, έχουν συμβεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ετορικοξίμητη.

Συνιστάται προσοχή στην θεραπεία ασθενών ασθενών με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης γαστρεντερικών επιπλοκών με τα ΜΣΑΦ, όπως οι ηλικιωμένοι ασθενείς που παίρνουν ταυτόχρονα άλλα ΜΣΑΦ ή ακετυλοσαλικυλικό οξύ, ή οι ασθενείς με ιστορικό γαστρεντερικής νόσου, όπως έλκος και γαστρορραγία.

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών του γαστρεντερικού για την ετορικοξίμητη, άλλους αναστολείς COX-2 και ΜΣΑΦ, όταν συγχρησιμοποιούνται με ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ακόμη και σε χαμηλές δόσεις).

Οι εκλεκτικοί αναστολείς της COX-2 δεν είναι υποκατάστατα του ακετυλοσαλικυλικού οξέος για την προφύλαξη καρδιαγγειακών θρομβοεμβολικών παθήσεων λόγω έλλειψης δράσης τους στη λειτουργία των αιμοπεταλίων. Επειδή η ετορικοξίμητη που ανήκει στην κατηγορία αυτή δεν αναστέλλει την συσσώρευση των αιμοπεταλίων, δεν θα πρέπει να διακόπτονται οι αντιαιμοπεταλιακές θεραπείες (π.χ ακετυλοσαλικυλικό οξύ) και εάν ενδείκνυται θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη πιθανή χορήγησή τους σε ασθενείς με κίνδυνο ή ιστορικό καρδιαγγειακών ή άλλων θρομβοεμβολικών επεισοδίων (προηγούμενο ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου, στηθάγχη, ισχαιμική καρδιακή νόσος, αθηροσκληρωτική καρδιακή νόσος, αγγειοεγκεφαλικό επεισόδιο, επέμβαση στεφανιαίας παράκαμψης μοσχεύματος ή επέμβαση περιφερικών αγγείων (βλ.4.5 και 5.1).

Πρέπει να δίνεται προσοχή στους ασθενείς με ιατρικό ιστορικό ισχαιμικής καρδιοπάθειας, εξαιτίας του φαρμακοδυναμικού προφίλ των COX-2 εκλεκτικών αναστολέων που προαναφέρθηκαν. Πρέπει να λαμβάνονται τα κατάλληλα μέτρα και πρέπει να εξετάζεται η διακοπή της θεραπείας με ετορικοξίμητη εάν αποδεικνύεται επιδείνωση της κατάστασης με ειδικά κλινικά συμπτώματα αυτών των ασθενών.

Εχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές αντιδράσεις ,που περιλαμβάνουν αποφολιδωτική δερματίτιδα,σύνδρομο Stevens-Johnson,και τοξική επιδερμική νεκρόλυση σε σχέση με την χρήση των ΜΣΑΦ συμπεριλαμβανομένης της ετορικοξίμης κατά την παρακολούθηση του προϊόντος μετά την κυκλοφορία του στην αγορά άλ (βλ. 4.8). Εχουν αναφερθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας (αναφυλαξία ,αγγειοοίδημα) σε ασθενείς που λαμβάνουν ετορικοξίμη (βλ. 4.8). Η ετορικοξίμη πρέπει να διακόπτεται με τα πρώτα σημεία υπερευαισθησίας.

Τμήμα 5.1 «Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες»

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

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

Η διαφορά στην αντιαιμοπεταλιακή δράση μεταξύ ορισμένων ΜΣΑΦ που αναστέλλουν την COX-1 και των εκλεκτικών αναστολέων της COX-2, μπορεί να είναι κλινικής σημασίας σε ασθενείς με κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων . Οι αναστολείς COX-2 μειώνουν το σχηματισμό της συστηματικής (και επομένως πιθανά ενδοθηλιακής) προστακυκλίνης, χωρίς να επηρεάζουν τη θρομβοξάνη των αιμοπεταλίων. Η κλινική σημασία αυτών των παρατηρήσεων δεν έχει επιβεβαιωθεί.

ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΠΕΡΙΛΗΨΕΩΝ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Εκτιμώντας ότι

- Η επιτροπή εξέτασε το παραπεμπτικό που υπεβλήθη σύμφωνα με το άρθρο 31 της Οδηγίας 2001/83/ΕΚ, όπως αυτή τροποποιήθηκε, για φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν σελεκοξίμη, ετορικοξίμη, παρεκοξίμη, ροφεκοξίμη και βαλδεκοξίμη
- Η επιτροπή έκρινε ότι δεν πρέπει να προστεθούν νέες αντενδείξεις σε καμία από τις σχετικές περιλήψεις των χαρακτηριστικών των προϊόντων
- Η επιτροπή συμπέρανε ότι πρέπει να προστεθεί προειδοποίηση σχετικά με την ασφάλεια του γαστρεντερικού συστήματος κατά τη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν σελεκοξίμη, ετορικοξίμη, παρεκοξίμη, ροφεκοξίμη και βαλδεκοξίμη, κυρίως όσον αφορά το συνδυασμό με το ακετυλοσαλικυλικό οξύ
- Η επιτροπή συμπέρανε ότι πρέπει να προστεθεί προειδοποίηση για την ασφάλεια του καρδιαγγειακού συστήματος κατά τη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν σελεκοξίμη, ετορικοξίμη, παρεκοξίμη, ροφεκοξίμη και βαλδεκοξίμη, κυρίως όσον αφορά τον κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου
- Η επιτροπή συμπέρανε ότι πρέπει να προστεθεί/τροποποιηθεί η προειδοποίηση για τις παρατηρηθείσες ή εν δυνάμει σοβαρές δερματικές επιδράσεις και τις αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν σελεκοξίμη, ετορικοξίμη, παρεκοξίμη, ροφεκοξίμη και βαλδεκοξίμη
- Η επιτροπή, με βάση τα στοιχεία που υποβλήθηκαν, έκρινε ότι η σχέση οφέλους/κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν σελεκοξίμη, ετορικοξίμη, παρεκοξίμη, ροφεκοξίμη και βαλδεκοξίμη παραμένει θετική.

Με βάση τα στοιχεία που υποβλήθηκαν, η CPMP εισηγήθηκε τη χορήγηση ή τη διατήρηση των αιτήσεων/αδειών κυκλοφορίας για φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ετορικοξίμη, τα οποία αναφέρονται στο Παράρτημα Ι για την ανακούφιση των συμπτωμάτων της οστεοαρθρίτιδας (ΟΑ) και της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (RA), του άλγους και των ενδείξεων φλεγμονής που οφείλονται στην οξεία ουρική αρθρίτιδα, όπως τροποποιήθηκαν σύμφωνα με την αναθεωρημένη ΠΧΠ που παρατίθεται στο Παράρτημα ΙΙΙ.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ΣΗΜΕΙΩΣΗ:

ΤΟ ΠΑΡΟΝ SPC (ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ) ΑΠΟΤΕΛΟΥΣΕ ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΤΗΣ ΑΠΟΦΑΣΗΣ ΤΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΟ ΠΑΡΑΠΕΜΠΤΙΚΟ ΓΙΑ ΔΙΑΙΤΗΣΙΑ. ΤΑ ΚΕΙΜΕΝΑ ΗΤΑΝ ΤΟΤΕ ΕΓΚΥΡΑ.

ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΑΠΟΦΑΣΗ ΤΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ, ΟΙ ΑΡΜΟΔΙΕΣ ΑΡΧΕΣ ΤΟΥ ΚΡΑΤΟΥΣ ΜΕΛΟΥΣ ΘΑ ΕΝΗΜΕΡΩΣΟΥΝ ΤΙΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΟΠΩΣ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ. ΩΣ ΕΚ ΤΟΥΤΟΥ, ΤΟ ΠΑΡΟΝ SPC ΠΙΘΑΝΑ ΝΑ ΜΗΝ ΑΝΤΑΝΑΚΛΑ ΤΟ ΤΡΕΧΟΝ ΚΕΙΜΕΝΟ.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Δισκία <ΕΠΙΝΟΗΘΕΙΣΑ ΟΝΟΜΑΣΙΑ> 60 mg Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο Δισκία/Δισκία
Δισκία <ΕΠΙΝΟΗΘΕΙΣΑ ΟΝΟΜΑΣΙΑ> 90 mg Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο Δισκία/Δισκία
Δισκία <ΕΠΙΝΟΗΘΕΙΣΑ 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 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.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το <ΕΠΙΝΟΗΘΕΙΣΑ ΟΝΟΜΑΣΙΑ> χορηγείται από το στόμα, και μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή. Η έναρξη δράσης του φαρμάκου μπορεί να επιτευχθεί ταχύτερα όταν η <ΕΠΙΝΟΗΘΕΙΣΑ 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.

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 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 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 6.1).

Ενεργό πεπτικό έλκος ή γαστρεντερική (GI) αιμορραγία.

Ασθενείς που έχουν παρουσιάσει άσθμα, 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).

Αντενδείκνυται στη κύηση και σε γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία, εκτός και αν χρησιμοποιούν κάποια αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης (βλέπε 4.5). Η ετορικοξίμπη έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί δυσπλασίες σε δύο είδη πειραματόζωων στα οποία μελετήθηκε (βλέπε 4.6 και 5.3). Το ενδεχόμενο να αποτελεί κίνδυνο για τον άνθρωπο κατά την κύηση δεν είναι γνωστό αλλά δεν μπορεί να αποκλεισθεί.

Γαλουχία (βλέπε 4.6 και 5.3).

Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (λευκωματίνη ορού <25 g/l ή δείκτης Child-Pugh \geq 10).

Ασθενείς με υπολογισθείσα κάθαρση κρεατινίνης <30ml/min.

Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου

Σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA III-IV).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Λόγω της πιθανότητας εμφάνισης αυξημένων ανεπιθύμητων ενεργειών σε υψηλότερες δόσεις ετορικοξίμπη, άλλων αναστολέων COX-2 και ΜΣΑΦ, οι ασθενείς στους οποίους χορηγείται ετορικοξίμπη θα πρέπει να παρακολουθούνται μετά την αύξηση της δοσολογίας και εάν δεν υπάρχει αύξηση της αποτελεσματικότητας, θα πρέπει να εξετάζονται άλλες θεραπευτικές επιλογές (βλέπε.4.2).

Επιπλοκές του ανώτερου γαστρεντερικού συστήματος (διατρήσεις, έλκη, ή αιμορραγίες (PUBs)), ορισμένες από τις οποίες είχαν ως αποτέλεσμα το θάνατο, έχουν συμβεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ετορικοξίμπη

Συνιστάται προσοχή στην θεραπεία ασθενών ασθενών με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης γαστρεντερικών επιπλοκών με τα ΜΣΑΦ, όπως οι ηλικιωμένοι ασθενείς που παίρνουν ταυτόχρονα άλλα ΜΣΑΦ ή ακετυλοσαλικυλικό οξύ, ή οι ασθενείς με ιστορικό γαστρεντερικής νόσου, όπως έλκος και γαστροορραγία.

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών του γαστρεντερικού για την ετορικοξίμη, άλλους αναστολείς COX-2 και ΜΣΑΦ, όταν συγχρησιμοποιούνται με ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ακόμη και σε χαμηλές δόσεις).

Οι εκλεκτικοί αναστολείς της COX-2 δεν είναι υποκατάστατα του ακετυλοσαλικυλικού οξέος για την προφύλαξη καρδιαγγειακών θρομβοεμβολικών παθήσεων λόγω έλλειψης τους στη λειτουργία των αιμοπεταλίων. Επειδή η ετορικοξίμη που ανήκει στην κατηγορία αυτή δεν αναστέλλει την συσσώρευση των αιμοπεταλίων, δεν θα πρέπει να διακόπτονται οι αντιαιμοπεταλιακές θεραπείες (π.χ ακετυλοσαλικυλικό οξύ) και εάν ενδείκνυται θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη πιθανή χορήγησή τους σε ασθενείς με κίνδυνο ή ιστορικό καρδιαγγειακών ή άλλων θρομβοεμβολικών επεισοδίων (προηγούμενο ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου, στηθάγχη, ισχαιμική καρδιακή νόσος, αθηροσκληρωτική καρδιακή νόσος, αγγειοεγκεφαλικό επεισόδιο, επέμβαση στεφανιαίας παράκαμψης μοσχεύματος ή επέμβαση περιφερικών αγγείων (βλ.4.5 και 5.1).

Πρέπει να δίνεται προσοχή στους ασθενείς με ιατρικό ιστορικό ισχαιμικής καρδιοπάθειας, εξαιτίας του φαρμακοδυναμικού προφίλ των COX-2 εκλεκτικών αναστολέων που προαναφέρθηκαν. Πρέπει να λαμβάνονται τα κατάλληλα μέτρα και πρέπει να εξετάζεται η διακοπή της θεραπείας με ετορικοξίμη εάν αποδεικνύεται επιδείνωση της κατάστασης με ειδικά κλινικά συμπτώματα αυτών των ασθενών.

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 ετορικοξίμης μπορεί να προκαλέσει μείωση στο σχηματισμό των προσταγλανδινών και δευτερογενώς μείωση της νεφρικής αιμάτωσης και ως εκ τούτου να οδηγήσει σε περαιτέρω επιβαρυνση της νεφρικής λειτουργίας. Οι ασθενείς που είναι σε μεγαλύτερο κίνδυνο εν προκειμένω, είναι εκείνοι με προϋπάρχουσα σημαντική επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας, μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια ή κίρρωση. Σε αυτούς τους ασθενείς πρέπει να παρακολουθείται η νεφρική λειτουργία.

Όπως και με άλλα φάρμακα που αναστέλλουν την σύνθεση των προσταγλανδινών έχει παρατηρηθεί κατακράτηση υγρών, οίδημα και υπέρταση σε ασθενείς που ελάμβαναν ετορικοξίμη. Πρέπει να δίνεται προσοχή στους ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας, δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας ή υπέρταση και σε ασθενείς με προϋπάρχον οίδημα οποιασδήποτε άλλης αιτιολογίας. Εάν παρατηρηθεί επιδείνωση της κλινικής κατάστασης αυτών των ασθενών θα πρέπει να γίνονται απαραίτητοι έλεγχοι, και εάν χρειασθεί μπορεί να διακοπεί η ετορικοξίμη.

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

Εάν κάποιος ασθενής εμφανίσει συμπτώματα και/ή σημεία που δεικνύουν ηπατική δυσλειτουργία, ή καταγραφεί κάποια μη φυσιολογική εργαστηριακή δοκιμασία της ηπατικής λειτουργίας, τότε ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται στενά. Εάν εμφανισθούν σημεία ηπατικής ανεπάρκειας, ή εάν εξακολουθούν να καταγράφονται μη φυσιολογικές τιμές των εργαστηριακών δοκιμασιών (τρεις φορές πάνω από το ανώτερο φυσιολογικό όριο), η ετορικοξίμη θα πρέπει να διακοπεί.

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

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

Έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, που περιλαμβάνουν αποφολιδωτική δερματίτιδα, σύνδρομο Stevens-Johnson, και τοξική επιδερμική νεκρόλυση σε σχέση με την χρήση των

ΜΣΑΦ συμπεριλαμβανομένης της ετορικοξίμπης κατά την παρακολούθηση του προϊόντος μετά την κυκλοφορία του στην αγορά (βλ. 4.8). Έχουν αναφερθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας (αναφυλαξία ,αγγειοοίδημα) σε ασθενείς που λαμβάνουν ετορικοξίμπη (βλ. 4.8). Η ετορικοξίμπη πρέπει να διακόπτεται με τα πρώτα σημεία 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 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 4.6,5.1, και 5.3).

Τα δισκία <ΕΠΙΝΟΗΘΕΙΣΑ ΟΝΟΜΑΣΙΑ> περιέχουν λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκειας της Lapp λακτάσης ή δυσασπορρόφησης 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 Ration,INR). Για αυτόν το λόγο σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία αντιπηκτικών από του στόματος πρέπει να παρακολουθείται συχνά ο χρόνος προθρομβίνης INR, ειδικά τις πρώτες ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας με ετορικοξίμπη ή όταν η δόση της ετορικοξίμπης μεταβληθεί (βλέπε 4.4).

Διουρητικά και αναστολείς MEA : Τα ΜΣΑΦ ενδέχεται να μειώσουν την επίδραση των διουρητικών και άλλων αντιυπερτασικών φαρμάκων. Σε ορισμένους ασθενείς με επιβαρυσμένη νεφρική ανεπάρκεια (όπως π.χ ασθενείς με αφυδάτωση ή ηλικιωμένοι ασθενείς με επιβαρυσμένη νεφρική λειτουργία) η συγχωρήγηση αναστολέα MEA με παράγοντες που αναστέλλουν την κυκλοοξυγενάση μπορεί να οδηγήσει σε περαιτέρω επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, η οποία συνήθως είναι αντιστρεπτή. Αυτές οι αλληλεπιδράσεις θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν ετορικοξίμπη ταυτόχρονα με αναστολείς MEA.

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 συνιστάται. (βλέπε 5.1 και 4.4)

Κυκλοσπορίνη και tacrolimus: Παρόλο που αυτή η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί με ετορικοξίμπη,η συγχωρήγηση κυκλοσπορίνης ή tacrolimus με οποιοδήποτε ΜΣΑΦ είναι δυνατόν να αυξήσει τη νεφροτοξική δράση της κυκλοσπορίνης ή του tacrolimus. Η νεφρική λειτουργία 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 συγχωρηγούνται ετορικοξίμπη και μεθοτρεξάτη πρέπει να υπάρχει επαρκής παρακολούθηση για τοξικότητα σχετιζόμενη με τη μεθοτρεξάτη.

Από του στόματος αντισυλληπτικά : Η χορήγηση της ετορικοξίμπη 120 mg μαζί με ένα από του στόματος χορηγούμενο αντισυλληπτικό που περιέχει 35 µg ethinyl estradiol (EE) και 0.5 έως 1 mg norethindrone για 21 ημέρες, είτε ταυτόχρονα είτε χωριστά κάθε 12 ώρες, αύξησε την AUC_(0-24h) σε σταθεροποιημένη κατάσταση της EE κατά 50 έως 60 %. Εν τούτοις, οι συγκεντρώσεις της norethindrone γενικά δεν αυξήθηκαν σε σημαντικό κλινικό βαθμό. 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).

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 μινοξιδίλη.)

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 του ετορικοξίμπη

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

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

Ριφαμπικίνη: Η 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 συγχωρηγείται 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 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 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 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 4.3 και 5.3).

4.7 Επίδρασεις 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 (OA), ρευματοειδή αρθρίτιδα (PA) ή οσφυαλγία (περίπου 600 ασθενείς με OA ή PA ακολουθούσαν αγωγή για ένα έτος ή περισσότερο).

Σε κλινικές μελέτες, το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοιο στην θεραπεία με ετορικοξίμπη για ένα χρόνο ή περισσότερο για την OA ή PA.

Σε μια κλινική μελέτη για οξεία ουρική αρθρίτιδα, οι ασθενείς έλαβαν ετορικοξίμπη 120 mg μια φορά ημερησίως για οκτώ ημέρες. Το σύνολο των ανεπιθύμητων ενεργειών σε αυτή την μελέτη ήταν παρόμοιο με αυτό που έχει αναφερθεί στις συνδυασμένες μελέτες για OA, PA 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 ετορικοξίμπη 60 mg ή 90 mg για διάστημα έως 12 εβδομάδες ή από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου:

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

Μολύνσεις και λοιμώξεις:

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

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος :

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

Διαταραχές του μεταβολισμού και της διατροφής :

Όχι συχνές: αύξηση ή μείωση της όρεξης, οίδημα/κατακράτηση υγρών, αύξηση βάρους.

Ψυχιατρικές διαταραχές :

Όχι συχνές: ανησυχία, κατάθλιψη, μειωμένη πνευματική οξύτητα.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος:

Συχνές: ζάλη, κεφαλαλγία.

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

Διαταραχές των οφθαλμών :

Όχι συχνές: θάμβος οράσεως

Διαταραχές των ώτων και του λαβυρίνθου :

Όχι συχνές: εμβοές

Καρδιακές διαταραχές :

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

Πολύ Σπάνιες : έμφραγμα του μυοκαρδίου

Αγγειακές διαταραχές :

Όχι συχνές:ερυθρίαση, υπέρταση

Πολύ Σπάνιες :αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

Αναπνευστικές, θωρακικές και μεσοθωρακικές διαταραχές :

Όχι συχνές: βήχας, δύσπνοια, επίσταξη.

Γαστρεντερικές διαταραχές :

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

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

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

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού :

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

Πολύ Σπάνιες: κνίδωση.

Μυοσκελετικές διαταραχές, διαταραχές των συνδετικών ιστών και των οστών:

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

Διαταραχές των νεφρών και του ουροποιητικού συστήματος :

Όχι συχνές: πρωτεϊνουρία

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

Γενικές διαταραχές και ενοχλήσεις στη θέση χορήγησης :

Συχνές: αδυναμία/κόπωση, νόσος παρόμοια της γρίπης.

Όχι συχνές: θωρακικό άλγος

Ερευνες:

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

Όχι συχνές: αύξηση αζώτου ουρίας αίματος, αύξηση της φωσφοκινάσης της κρεατινίνης, μείωση του αιματοκρίτη, μείωση της αιμοσφαιρίνης, υπερχοληστερόλη, 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 αποκλειστούν για Η ετορικοξίμη: νεφροτοξικότητα συμπεριλαμβανομένης της ενδιάμεσης νεφρίτιδας, και του νεφρωσικού συνδρόμου ηπατοτοξικότητα συμπεριλαμβανομένης της ηπατικής ανεπάρκειας και ικτέρου, ανεπιθύμητες ενέργειες του βλενογόνου και δέρματος και σοβαρές δερματικές αντιδράσεις(βλ. 4.4).

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 αιμοδιύλυση 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, κοξίμης.

ATC κώδικας: M01 AH05

Η ετορικοξίμη, 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 δόσοεξαρτώμενη αναστολή της COX-2 χωρίς αναστολή της COX-1 σε δόσεις έως 150 mg ημερησίως. Η ετορικοξίμη δεν ανέστειλλε την σύνθεση της γαστρικής προσταγλανδίνης και δεν είχε επίδραση στην λειτουργία των αιμοπεταλίων.

Η κυκλο-οξυγενάση είναι υπεύθυνη για τη σύνθεση των προσταγλανδινών. Έχουν αναγνωρισθεί δύο ισομορφές οι COX-1 και COX-2. Η COX-2 αποτελεί την ισομορφή του ενζύμου το οποίο φαίνεται να

επάγεται από προφλεγμονώδη διέγερση και έχει τεκμηριωθεί ότι είναι κυρίως υπεύθυνη για την σύνθεση των προστανοειδών, διαμεσολαβητών του πόνου, της φλεγμονής και του πυρετού. Η COX-2 εμπλέκεται επίσης στην ωορρηξία, την εμφύτευση, τη σύγκλιση του αρτηριακού πόρου, την ρύθμιση της νεφρικής λειτουργίας και σε λειτουργίες του κεντρικού νευρικού συστήματος (επαγωγή πυρετού, η αίσθηση του πόνου, και νοητική λειτουργία). Η COX-2 είναι δυνατόν να διαδραματίζει κάποιο ρόλο στην επούλωση του έλκους. Η COX-2 έχει εντοπισθεί στον άνθρωπο σε ιστούς παρακείμενους των γαστρικών ελκών, δεν έχει όμως αποδειχθεί η σχέση της με την επούλωση του έλκους.

Η διαφορά στην αντιαιμοπεταλιακή δράση μεταξύ ορισμένων ΜΣΑΦ που αναστέλλουν την COX-1 και των εκλεκτικών αναστολέων της COX-2, μπορεί να είναι κλινικής σημασίας σε ασθενείς με κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Οι αναστολείς COX-2 μειώνουν το σχηματισμό της συστηματικής (και επομένως πιθανά ενδοθηλιακής) προστακυκλίνης, χωρίς να επηρεάζουν τη θρομβοξάνη των αιμοπεταλίων. Η κλινική σημασία αυτών των παρατηρήσεων δεν έχει επιβεβαιωθεί.

Περίπου 3100 ασθενείς έλαβαν ετορικοξίμητη ≥ 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 ετορικοξίμητη ≥ 60 mg, placebo, ή ΜΣΑΦ εκτός ναπροξένης. Παρόλα αυτά το ποσοστό αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν υψηλότερο σε ασθενείς που ελάμβαναν ετορικοξίμητη 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 αναστολείς COX-2 μειώνουν το σχηματισμό της συστηματικής (και για αυτό το λόγο πιθανώς και ενδοθηλιακής) προστακυκλίνης χωρίς να επηρεάζουν το θρομβοξάνιο των αιμοπεταλίων. Δεν έχει καθορισθεί η κλινική σημασία των παρατηρήσεων αυτών.

Σε ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα (OA) Η ετορικοξίμητη 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 ετορικοξίμητη 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 ετορικοξίμητης, 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 ετορικοξίμητη 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 ετορικοξίμητης 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 ετορικοξίμητη (60, 90 ή 120 mg ημερησίως) σε σύγκριση με τους ασθενείς που ελάμβαναν

ναπροξένη 500 mg δύο φορές ημερησίως ή δικλοφενάκη 50 mg τρεις φορές ημερησίως. Δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ της ετορικοξίμπης και του placebo.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η ετορικοξίμπη μετά από χορήγηση από το στόμα απορροφάται καλά. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα μετά από χορήγηση από το στόμα είναι περίπου 100 %. Μετά από δόση 120 mg εφάπαξ ημερησίως σε σταθεροποιημένη κατάσταση, η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (μέση γεωμετρική C_{max} =3.6 µg/ml) παρατηρήθηκε σε 1 ώρα περίπου (T_{max}) μετά τη χορήγηση σε νήστες ενήλικες. Η γεωμετρική μέση περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC_{0-24hr}) ήταν 37.8 µg hr/ml. Η φαρμακοκινητική της ετορικοξίμπης είναι γραμμική καθ' όλο το εύρος της κλινικής δοσολογίας. Η συγχορήγηση με τροφή (γεύμα με υψηλά λιπαρά) δεν είχε επίδραση στο ποσοστό απορρόφησης του ετορικοξίμπη μετά από χορήγηση δόσης 120 mg. Ο ρυθμός απορρόφησης επηρεάστηκε με αποτέλεσμα να μειωθεί η C_{max} κατά 36 % και να αυξηθεί η T_{max} κατά 2 ώρες. Αυτά τα στοιχεία δεν είναι κλινικά σημαντικά. Στις κλινικές μελέτες η ετορικοξίμπη χορηγήθηκε χωρίς να ληφθεί υπόψη η λήψη τροφής.

Κατανομή

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

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

Μεταβολισμός

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

Στον άνθρωπο έχουν εντοπισθεί πέντε μεταβολίτες. Ο κύριος μεταβολίτης είναι το παράγωγο του 6'-καρβοξυλικού οξέος της ετορικοξίμπης, που παράγεται από την περαιτέρω οξείδωση του 6'-υδροξυμεθυλο παραγώγου. Οι κύριοι αυτοί μεταβολίτες είτε δεν έχουν 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 ετορικοξίμπης σε υγιή άτομα, 70 % της ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα ούρα και 20 % στα κόπρανα, κατά το πλείστον ως μεταβολίτες. Λιγότερο από 2 % ανακτήθηκε ως αμετάβλητο φάρμακο.

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

Χαρακτηριστικά σε Ασθενείς

Ηλικιωμένοι: Η φαρμακοκινητική του φαρμάκου στους ηλικιωμένους ασθενείς (65 ετών και άνω) είναι παρόμοια με αυτή σε νεότερους 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 ετορικοξίμπη 60 mg ημερησίως,είχαν περίπου 16% υψηλότερη μέση τιμή AUC σε σχέση με αυτή των υγιών ατόμων στα οποία χορηγήθηκε η ίδια δόση. Ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία(βαθμολογία Child-Pugh 7-9) στους οποίους χορηγήθηκε ετορικοξίμπη 60 mg **κάθε δεύτερη ημέρα**, είχαν παρόμοια μέση τιμή της AUC με εκείνη των υγιών ατόμων στα οποία χορηγήθηκε 60 mg ετορικοξίμπη μία φορά ημερησίως. Δεν υπάρχουν κλινικά ή στοιχεία φαρμακοκινητικής σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία(βαθμολογία Child-Pugh \geq 10) (βλέπε 4.2 και 4.3).

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

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

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

5.3 Προκλινικά στοιχεία ασφάλειας

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

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

Η ετορικοξίμπη δεν ήταν τερατογόνος σε μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας, που διεξήχθησαν σε αρουραίους με 15 mg/kg/ημέρα (αυτό αντιστοιχεί περίπου σε 1.5 φορές στην ημερήσια ανθρώπινη δόση [90 mg] βάσει της συστηματικής έκθεσης). Στα κουνέλια, δεν παρατηρήθηκαν εξωτερικές ή σκελετικές εμβρυϊκές δυσμορφίες σχετιζόμενες με τη θεραπεία. Μια μη σχετιζόμενη με τη δόση μικρή εμφάνιση καρδιαγγειακών δυσμορφιών παρατηρήθηκε στα κουνέλια που έλαβαν ετορικοξίμπη. Δεν έχει καθορισθεί συσχέτιση με τη θεραπεία. Στους αρουραίους και στα κουνέλια δεν παρατηρήθηκαν εμβρυϊκές επιδράσεις, σε συστηματική έκθεση, που είναι ίδια ή λιγότερη από ότι σε ανθρώπινη δόση [90 mg]. Ωστόσο, υπήρξε μία μείωση στην εμβρυϊκή επιβίωση σε έκθεση μεγαλύτερη από ή ίση με 1.5 φορές την ανθρώπινη έκθεση.(βλ.4.3 και 4.6).

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

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ 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

BIANEE A.E
Οδός Τατοΐου,
Ταχ.Θυρ. 52894,
146 10 Νέα Ερυθραία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

<ΕΠΙΝΟΗΘΕΙΣΙΑ ΟΝΟΜΑΣΙΑ> 60 mg : 36215/02/7-2-2003

<ΕΠΙΝΟΗΘΕΙΣΙΑ ΟΝΟΜΑΣΙΑ> 90 mg : 5561/7-2-2003

<ΕΠΙΝΟΗΘΕΙΣΙΑ ΟΝΟΜΑΣΙΑ> 120 mg : 5562/7-2-2003

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

<ΕΠΙΝΟΗΘΕΙΣΑ ΟΝΟΜΑΣΙΑ> 60 mg : 10-9-2002

<ΕΠΙΝΟΗΘΕΙΣΑ ΟΝΟΜΑΣΙΑ> 90 mg : 10-9-2002

<ΕΠΙΝΟΗΘΕΙΣΑ ΟΝΟΜΑΣΙΑ> 120 mg : 10-9-2002

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ