

I. sz. MELLÉKLET

**A NEVEKNEK, GYÓGYSZERFORMÁKNAK, KÉSZÍTMÉNYEK HATÁSERŐSSÉGEINEK,
AZ ALKALMAZÁS MÓDJAINAK ÉS A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY
JOGOSULTJAINAK LISTÁJA A TAGÁLLAMOKBAN ÉS NORVÉGIÁBAN ÉS IZLANDON**

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Kereskedelmi név</u>	<u>Hatáserősség</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Az alkalmazás módja</u>
Ausztria	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Ausztria	Arcoxia	60 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Ausztria	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Ausztria	Arcoxia	90 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Ausztria	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Ausztria	Arcoxia	120 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Ausztria	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Ausztria	Auxib	60 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Ausztria	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Ausztria	Auxib	90 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Ausztria	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Ausztria	Auxib	120 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Belgium	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Belgium	Arcoxia	60 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Kereskedelmi név</u>	<u>Hatáserősség</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Az alkalmazás módja</u>
Belgium	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Belgium	Arcoxia	90 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Belgium	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Belgium	Arcoxia	120 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Belgium	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Belgium	Ranaxox	60 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Belgium	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Belgium	Ranaxox	90 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Belgium	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Belgium	Ranaxox	120 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Ciprus	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Hollandia	Arcoxia	60 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Ciprus	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Hollandia	Arcoxia	90 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Kereskedelmi név</u>	<u>Hatáserősség</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Az alkalmazás módja</u>
Ciprus	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Hollandia	Arcoxia	120 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Csehország	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Hollandia	Arcoxia	60 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Csehország	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Hollandia	Arcoxia	90 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Csehország	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Hollandia	Arcoxia	120 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Dánia	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Hollandia	Arcoxia	60 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Dánia	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Hollandia	Arcoxia	90 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Kereskedelmi név</u>	<u>Hatáserősség</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Az alkalmazás módja</u>
Dánia	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Hollandia	Arcoxia	120 mg	Filmtableta	Szájon át történő alkalmazás
Észtország	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Észtország	Arcoxia	60 mg	Filmtableta	Szájon át történő alkalmazás
Észtország	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Észtország	Arcoxia	90 mg	Filmtableta	Szájon át történő alkalmazás
Észtország	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Észtország	Arcoxia	120 mg	Filmtableta	Szájon át történő alkalmazás
Finnország	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Hollandia	Arcoxia	60mg	Filmtableta	Szájon át történő alkalmazás
Finnország	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Hollandia	Arcoxia	90mg	Filmtableta	Szájon át történő alkalmazás

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Kereskedelmi név</u>	<u>Hatáserősség</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Az alkalmazás módja</u>
Finnország	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Hollandia	Arcoxia	120mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Finnország	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Hollandia	Turox	60mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Finnország	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Hollandia	Turox	90mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Finnország	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Hollandia	Turox	120mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Németország	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Németország	Etoricoxib MSD	120 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Németország	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Németország	Etoricoxib MSD	90 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Kereskedelmi név</u>	<u>Hatáserősség</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Az alkalmazás módja</u>
Németország	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Németország	Etoricoxib MSD	60 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Németország	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Németország	Auxib	120 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Németország	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Németország	Auxib	90 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Németország	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Németország	Auxib	60 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Németország	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Németország	Arcoxia	120 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Németország	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Németország	Arcoxia	90 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Németország	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Németország	Arcoxia	60 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Kereskedelmi név</u>	<u>Hatáserősség</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Az alkalmazás módja</u>
Görögország	Vianex S.A Tatoiou Street 18 Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Athens Görögország	Arcoxia	60mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Görögország	Vianex S.A Tatoiou Street 18 Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Athens Görögország	Arcoxia	90mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Görögország	Vianex S.A Tatoiou Street 18 Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Athens Görögország	Arcoxia	120mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Görögország	Vianex S.A Tatoiou Street 18 Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Athens Görögország	Turox	60mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Görögország	Vianex S.A Tatoiou Street 18 Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Athens Görögország	Turox	90mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Kereskedelmi név</u>	<u>Hatáserősség</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Az alkalmazás módja</u>
Görögország	Vianex S.A Tatoiou Street 18 Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Athens Görögország	Turox	120mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Magyarország	MSD Magyarország Kft. Alkotás utca 50. H-1123 Budapest Magyarország	Arcoxia	60 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Magyarország	MSD Magyarország Kft. Alkotás utca 50. H-1123 Budapest Magyarország	Arcoxia	90 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Magyarország	MSD Magyarország Kft. Alkotás utca 50. H-1123 Budapest Magyarország	Arcoxia	120 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Izland	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Hollandia	Arcoxia	60 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Izland	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Hollandia	Arcoxia	90 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Kereskedelmi név</u>	<u>Hatáserősség</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Az alkalmazás módja</u>
Izland	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Hollandia	Arcoxia	120 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Írország	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Egyesült Királyság	Arcoxia	60 mg	Tabletta	Szájon át történő alkalmazás
Írország	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Egyesült Királyság	Arcoxia	90 mg	Tabletta	Szájon át történő alkalmazás
Írország	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Egyesült Királyság	Arcoxia	120 mg	Tabletta	Szájon át történő alkalmazás
Olaszország	Merck Sharp E Dohme Italia S.p.A Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Olaszország	Arcoxia	60mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Olaszország	Merck Sharp E Dohme Italia S.p.A Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Olaszország	Arcoxia	90mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Kereskedelmi név</u>	<u>Hatáserősség</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Az alkalmazás módja</u>
Olaszország	Merck Sharp E Dohme Italia S.p.A Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Olaszország	Arcoxia	120mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Olaszország	Istituto Gentili S.p.A. Via Benedetto Croce, 37 I-56125 Pisa Olaszország	Algix	60mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Olaszország	Istituto Gentili S.p.A. Via Benedetto Croce, 37 I-56125 Pisa Olaszország	Algix	90mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Olaszország	Istituto Gentili S.p.A. Via Benedetto Croce, 37 I-56125 Pisa Olaszország	Algix	120mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Olaszország	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Olaszország	Recoxib	60mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Olaszország	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Olaszország	Recoxib	90mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Olaszország	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Olaszország	Recoxib	120mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Kereskedelmi név</u>	<u>Hatáserősség</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Az alkalmazás módja</u>
Olaszország	Addenda Pharma S.r.l. Via dei Santi Pietro e Paolo, 30 00144 Roma Olaszország	Tauxib	60mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Olaszország	Addenda Pharma S.r.l. Via dei Santi Pietro e Paolo, 30 00144 Roma Olaszország	Tauxib	90mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Olaszország	Addenda Pharma S.r.l. Via dei Santi Pietro e Paolo, 30 00144 Roma Olaszország	Tauxib	120mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Lettország	SIA "Merck Sharp & Dohme Latvija" Skanstes iela 13 LV-1013 Riga Lettország	Arcoxia	60 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Lettország	SIA "Merck Sharp & Dohme Latvija" Skanstes iela 13 LV-1013 Riga Lettország	Arcoxia	90 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Lettország	SIA "Merck Sharp & Dohme Latvija" Skanstes iela 13 LV-1013 Riga Lettország	Arcoxia	120mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Litvánia	Merck Sharp & Dohme UAB, Lithuania Gelezinio Vilko 18A 01112 Vilnius Litvánia	Aroxia	60 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Kereskedelmi név</u>	<u>Hatáserősség</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Az alkalmazás módja</u>
Litvánia	Merck Sharp & Dohme UAB, Lithuania Gelezinio Vilko 18A 01112 Vilnius Litvánia	Aroxia	90 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Litvánia	Merck Sharp & Dohme UAB, Lithuania Gelezinio Vilko 18A 01112 Vilnius Litvánia	Aroxia	120 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Luxemburg	Merck Sharp&Dohme s.a. 1180, Chaussée de Waterloo B-1135 Bruxelles Belgium	Aroxia	60 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Luxemburg	Merck Sharp&Dohme s.a. 1180, Chaussée de Waterloo B-1135 Bruxelles Belgium	Aroxia	90 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Luxemburg	Merck Sharp&Dohme s.a. 1180, Chaussée de Waterloo B-1135 Bruxelles Belgium	Aroxia	120 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Luxemburg	Merck Sharp&Dohme s.a. 1180, Chaussée de Waterloo B-1135 Bruxelles Belgium	Ranacox	60 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Luxemburg	Merck Sharp&Dohme s.a. 1180, Chaussée de Waterloo B-1135 Bruxelles Belgium	Ranacox	90 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Kereskedelmi név</u>	<u>Hatáserősség</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Az alkalmazás módja</u>
Luxemburg	Merck Sharp&Dohme s.a. 1180, Chaussée de Waterloo B-1135 Bruxelles Belgium	Ranaxox	120mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Málta	Merck Sharp & Dohme Limited Hertfordshire Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Egyesült Királyság	Arcoxia	60mg	Tabletta	Szájon át történő alkalmazás
Málta	Merck Sharp & Dohme Limited Hertfordshire Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Egyesült Királyság	Arcoxia	90mg	Tabletta	Szájon át történő alkalmazás
Málta	Merck Sharp & Dohme Limited Hertfordshire Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Egyesült Királyság	Arcoxia	120mg	Tabletta	Szájon át történő alkalmazás
Hollandia	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Hollandia	Arcoxia	60 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Hollandia	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Hollandia	Arcoxia	90 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Kereskedelmi név</u>	<u>Hatáserősség</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Az alkalmazás módja</u>
Hollandia	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Hollandia	Arcoxia	120 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Hollandia	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Hollandia	Auxib	60 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Hollandia	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Hollandia	Auxib	90 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Hollandia	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Hollandia	Auxib	120 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Norvégia	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Hollandia	Arcoxia	60 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Norvégia	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Hollandia	Arcoxia	90 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Kereskedelmi név</u>	<u>Hatáserősség</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Az alkalmazás módja</u>
Norvégia	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Hollandia	Arcoxia	120 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Lengyelország	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Puławska 303 02-785 Warszawa Lengyelország	Arcoxia	60 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Lengyelország	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Puławska 303 02-785 Warszawa Lengyelország	Arcoxia	90 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Lengyelország	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Puławska 303 02-785 Warszawa Lengyelország	Arcoxia	120 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Portugália	Merck Sharp & Dohme, Lda Quinta Da Fonte Edifício Vasco da Gama, nº19, Porto Salvo 2770-192 Paço d'Arcos Portugália	Arcoxia	60 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Portugália	Merck Sharp & Dohme, Lda Quinta Da Fonte Edifício Vasco da Gama, nº19, Porto Salvo 2770-192 Paço d'Arcos Portugália	Arcoxia	90 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Kereskedelmi név</u>	<u>Hatáserősség</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Az alkalmazás módja</u>
Portugália	Merck Sharp & Dohme, Lda Quinta Da Fonte Edifício Vasco da Gama, n°19, Porto Salvo 2770-192 Paço d´Arcos Portugália	Arcoxia	120 mg	Filmtableta	Szájon át történő alkalmazás
Portugália	Bial-Portela & Ca., S.A. Av. Da Siderurgia Nacional 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugália	Exxiv	60 mg	Filmtableta	Szájon át történő alkalmazás
Portugália	Bial-Portela & Ca., S.A. Av. Da Siderurgia Nacional 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugália	Exxiv	90 mg	Filmtableta	Szájon át történő alkalmazás
Portugália	Bial-Portela & Ca., S.A. Av. Da Siderurgia Nacional 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugália	Exxiv	120 mg	Filmtableta	Szájon át történő alkalmazás
Portugália	Farmacox-Companhia Farmacêutica, Lda. Quinta Da Fonte Edifício Vasco da Gama, n°19, Porto Salvo 2770-192 Paço d´Arcos Portugália	Turox	60 mg	Filmtableta	Szájon át történő alkalmazás
Portugália	Farmacox-Companhia Farmacêutica, Lda. Quinta Da Fonte Edifício Vasco da Gama, n°19, Porto Salvo 2770-192 Paço d´Arcos Portugália	Turox	90 mg	Filmtableta	Szájon át történő alkalmazás

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Kereskedelmi név</u>	<u>Hatáserősség</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Az alkalmazás módja</u>
Portugália	Farmacox-Companhia Farmacêutica, Lda. Quinta Da Fonte Edifício Vasco da Gama, n°19, Porto Salvo 2770-192 Paço d´Arcos Portugália	Turox	120 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Szlovákia	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Hollandia	Arcoxia	60 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Szlovákia	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Hollandia	Arcoxia	90 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Szlovákia	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Hollandia	Arcoxia	120 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Szlovénia	Merck sharp & Dohme Ltd. Šmartinska cesta 140 SI-1000 Ljubljana Szlovénia	Arcoxia	60 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Szlovénia	Merck sharp & Dohme Ltd. Šmartinska cesta 140 SI-1000 Ljubljana Szlovénia	Arcoxia	90 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Kereskedelmi név</u>	<u>Hatáserősség</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Az alkalmazás módja</u>
Szlovénia	Merck sharp & Dohme Ltd. Šmartinska cesta 140 SI-1000 Ljubljana Szlovénia	Arcoxia	120 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Spanyolország	Merck Sharp & Dohme de España S.A. Josefa Valcárcel 38 Madrid 28027 SPANYOLORSZÁG	Arcoxia	60mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Spanyolország	Merck Sharp & Dohme de España S.A. Josefa Valcárcel 38 Madrid 28027 SPANYOLORSZÁG	Arcoxia	90mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Spanyolország	Merck Sharp & Dohme de España S.A. Josefa Valcárcel 38 Madrid 28027 SPANYOLORSZÁG	Arcoxia	120mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Spanyolország	Laboratorios Abelló S.A. Josefa Valcárcel 38 Madrid 28027 SPANYOLORSZÁG	Exxiv	60mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Spanyolország	Laboratorios Abelló S.A. Josefa Valcárcel 38 Madrid 28027 SPANYOLORSZÁG	Exxiv	90mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Spanyolország	Laboratorios Abelló S.A. Josefa Valcárcel 38 Madrid 28027 SPANYOLORSZÁG	Exxiv	120mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Kereskedelmi név</u>	<u>Hatáserősség</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Az alkalmazás módja</u>
Svédország	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Hollandia	Arcoxia	60 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Svédország	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Hollandia	Arcoxia	90 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Svédország	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Hollandia	Arcoxia	120 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Svédország	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Hollandia	Turox	60 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Svédország	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Hollandia	Turox	90 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Svédország	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Hollandia	Turox	120 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Kereskedelmi név</u>	<u>Hatáserősség</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Az alkalmazás módja</u>
Egyesült Királyság	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Egyesült Királyság	Arcoxia	60 mg	Tabletta	Szájon át történő alkalmazás
Egyesült Királyság	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Egyesült Királyság	Arcoxia	90 mg	Tabletta	Szájon át történő alkalmazás
Egyesült Királyság	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Egyesült Királyság	Arcoxia	120 mg	Tabletta	Szájon át történő alkalmazás
Egyesült Királyság	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Egyesült Királyság	Auxib	60 mg	Tabletta	Szájon át történő alkalmazás
Egyesült Királyság	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Egyesült Királyság	Auxib	90 mg	Tabletta	Szájon át történő alkalmazás
Egyesült Királyság	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Egyesült Királyság	Auxib	120 mg	Tabletta	Szájon át történő alkalmazás

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Kereskedelmi név</u>	<u>Hatáserősség</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Az alkalmazás módja</u>
Egyesült Királyság	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Egyesült Királyság	Exxiv	60 mg	Tabletta	Szájon át történő alkalmazás
Egyesült Királyság	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Egyesült Királyság	Exxiv	90 mg	Tabletta	Szájon át történő alkalmazás
Egyesült Királyság	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Egyesült Királyság	Exxiv	120 mg	Tabletta	Szájon át történő alkalmazás
Egyesült Királyság	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Egyesült Királyság	Turox	60 mg	Tabletta	Szájon át történő alkalmazás
Egyesült Királyság	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Egyesült Királyság	Turox	90 mg	Tabletta	Szájon át történő alkalmazás
Egyesült Királyság	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Egyesült Királyság	Turox	120 mg	Tabletta	Szájon át történő alkalmazás

II. sz MELLÉKLET

AZ EMEA TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEI ÉS INDOKLÁSA AZ ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS MÓDOSÍTÁSÁVAL KAPCSOLATBAN

A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY MÓDOSÍTÁSÁVAL KAPCSOLATOS TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK

2004. szeptemberében a rofecoxib (egy szelektív Cox-2 gátló) forgalomba hozatali engedélyének jogosultja arról tájékoztatta az EMEA-t, hogy a rofecoxib klinikai vizsgálatának (APPROVe) új adatai thromboticus cardiovascularis események kockázatát tárták fel. Ezen adatok következtében vonták ki a forgalomból a Vioxx-ot 2004. szeptember 30-án a forgalomba hozatali engedély jogosultja világszerte, és ezek alapján vetődött fel a többi Cox-2 gátló cardiovascularis biztonságosságának kérdése is.

A CHMP 2004. októberi plenáris ülésén tartott megbeszélésre hivatkozva az Európai Bizottság azt javasolta, hogy ez a közegészségügyi kérdés, amely a cardiovascularis biztonságosság valamennyi szempontjára kiterjed (beleértve a thromboticus és a cardio-renalis eseményeket), a nem centralizált eljárással engedélyezett celecoxib, etoricoxib és lumirakoxib tartalmú készítmények esetében a módosított 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerinti közösségi állásfoglalás (Community referral) hatálya alá kerüljön, a centralizált eljárással engedélyezett celecoxib (Onsenal), parecoxib (Dynastat/Rayzon) és valdecoxib (Bextra/Valdyn) tartalmú készítmények esetében pedig a módosított 2309/93/EGK tanácsi rendelet 18. cikke szerinti felülvizsgálati eljárás hatálya alá kerüljön, melyek 2004. novemberében megkezdődtek.

A CHMP 2005. februári ülésén tárgyalták a cardiovascularis biztonságosság kérdését. A CHMP egyetértett a cardiovascularis biztonságosságra vonatkozó sürgős biztonsági korlátozás (Urgent Safety Restriction, USR) szükségességével az új ellenjavallatok bevezetése, és az alkalmazási előírásban szereplő mellékhatásokra vonatkozó figyelmeztetések és információk alátámasztása céljából. Az USR 2005. február 16-án kezdődött és 2005. február 17-én zárult le.

2005. április 7-én az Élelmiszer és Gyógyszer Hatóság (FDA) és az EMEA arra kérte a Pfizert, hogy önként vonja ki a Bextrát (valdecoxib) a forgalomból, a Pfizer beleegyezett a Bextra eladásának és forgalmazásának világszerte történő felfüggesztésébe a súlyos bőrreakciókra vonatkozó adatok miatti kedvezőtlen kockázat/előny arányra irányuló további megbeszélések időtartamára.

A 2005. április 20-án tartott meghallgatás során a Pfizer a valdecoxibbal kapcsolatban adatokat nyújtott be a súlyos bőrreakciókra vonatkozóan.

Az Európai Bizottság kérésére hivatkozva, a folyamatban lévő osztály-felülvizsgálatot a cardiovascularis biztonságossági szempontokon túlmenően kiterjesztették a súlyos bőrreakciók értékelésére is.

2004. november és 2005. június közötti időszak: 2005. január 18-án és február 15-én a forgalomba hozatali engedély jogosultja szóbeli magyarázatot adott a CHMP-nek az etoricoxib cardiovascularis és bőr biztonságossági jellegére vonatkozóan.

2005. június 23-án a CHMP az alábbi következtetést vonták le:

- az értékelések alapján:
 - az APPROVe klinikai vizsgálatból származó, rofecoxibra vonatkozó új adatok thromboticus cardiovascularis események kockázatát tárták fel,
 - az APC vizsgálatból származó, celecoxibra vonatkozó adatok súlyos cardiovascularis események megnövekedett, dózisfüggő kockázatára engedtek következtetni,
 - a CABG (*Coronary Artery Bypass Graft*, koronária artéria bypass beültetés) és CABG II. vizsgálatokból származó, valdecoxibra és parecoxibra vonatkozó adatok azt mutatták, hogy a súlyos cardiovascularis thromboemboliás események előfordulási gyakorisága a parecoxibbal/valdecoxibbal kezelt betegcsoportban nagyobb volt, mint a placebót kapó betegek esetében,
 - az EDGE vizsgálatból származó, etoricoxibra vonatkozó adatok és más klinikai vizsgálatokból származó adatok csoportos elemzése alapján az etoricoxib alkalmazásával összefüggő thromboticus kockázat nagyobb, mint a naproxen esetében,

- a Target vizsgálatból származó, lumirakoxibra vonatkozó adatok a thromboticus események (különösen a myocardialis infarctus) előfordulási gyakoriságának kismértékű növekedésére engedtek következtetni a naproxennel összehasonlítva,

minden rendelkezésre álló adat a cardiovascularis mellékhatások megnövekedett kockázatát mutatja a Cox-2 gátló gyógyszerosztály esetében, és a CHMP egyetértett azzal, hogy összefüggés van a gyógyszerbevitel időtartama és dózisa, valamint a cardiovascularis reakció bekövetkezésének valószínűsége között.

- A súlyos bőrreakciók értékelése alapján, az etoricoxib viszonylag ritkán súlyos bőrreakciókat válthat ki. Mindamelllett, a jelenlegi becslések korlátozott adatokon alapulnak és nem meghatározható azon esetek száma, melyek nem kerültek a beszámolóba.

A CHMP jóváhagyta a terméktájékoztatóban már előzőleg, a 2005. májusában elfogadott II. típusú módosítás során eszközölt változtatásokat és további módosításokat kért.

A terméktájékoztatóban történt, cardiovascularis eseményekhez kapcsolódó változtatások a következőképpen foglalhatók össze:

- megállapítás hozzáadása, miszerint szelektív COX-2 gátló minden egyes beteg esetében a teljes körű kockázat mérlegelése alapján írható fel.
- megállapítás hozzáadása, miszerint a gyógyszert felíró orvosok a legkisebb hatékony dózist alkalmazzák a lehető legrövidebb ideig, továbbá, hogy a fájdalomcsillapítás szükségességét gyakran újra kell értékelni.
- ellenjavallatok hozzáadása: *Ischaemiás szívbetegség, és/vagy cerebrovascularis megbetegedés és perifériás verőérbetegség klinikailag manifeszt formái.*
- klinikai vizsgálatokra vonatkozó figyelmeztetés hozzáadása, miszerint a szelektív Cox-2 gátlók összefüggésben állhatnak a thromboticus események (különösen myocardialis infarctus és stroke) kockázatával, a placebohoz és egyes NSAID készítményekhez viszonyítva.
- figyelmeztetés hozzáadása olyan betegekre vonatkozóan, akiknél szívbetegségekre hajlamosító kockázati tényezők állnak fenn, mint pl. hypertonia, hyperlipidaemia (magas koleszterin-szint), diabetes mellitus és dohányzás.
- figyelmeztetés a gyógyszert felírók számára, hogy amennyiben a kezelés során a betegeknél bármelyik leírt szervrendszeri funkcióban rosszabbodás következne be, fontolják meg a terápia felfüggesztését.
- figyelmeztetés a gyógyszert felírók számára a magasvérnyomás és a vérnyomás-változások monitorozását illetően, az etoricoxib-terápia ideje alatt. Amennyiben a vérnyomás jelentősen emelkedne, alternatív kezelés alkalmazását kell mérlegelni.
- figyelmeztetés a gyógyszert felírók számára, hogy körültekintően járjanak el az NSAID-ek felírásakor, amennyiben ACE-gátlókkal vagy angiotensin II receptor antagonistákkal kombinálva rendelik.

A terméktájékoztató SCAR-ra vonatkozó változtatásai az alábbiak szerint foglalhatók össze:

- figyelmeztetés hozzáadása arra vonatkozóan, hogy a jelentések szerint a bőrreakciók kialakulása az esetek többségében a kezelés első hónapjában fordul elő.
- figyelmeztetés hozzáadása olyan betegekre vonatkozóan, akiknél korábban bármilyen gyógyszerallergia előfordult.
- figyelmeztetés hozzáadása, amely rámutat arra, hogy a Cox-2 gátlók alkalmazása során már fordultak elő végzetes kimenetelű súlyos bőrreakciók.
- részletes leírás hozzáadása a kezelés felfüggesztéséhez vezető bőrreakciók első jeleire vonatkozóan.

A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY MÓDOSÍTÁSÁNAK INDOKLÁSA

Mivel a CHMP

- véleménye szerint, a jóváhagyott javallatban az etoricoxibot tartalmazó gyógyszerkészítmények haszon/kockázat profilja továbbra is kedvező, és a forgalomba

- hozatali engedélyek továbbra is érvényben tarthatók a módosított alkalmazási előírásnak megfelelően (a CHMP állásfoglalásának III. sz. melléklete),
- arra a következtetésre jutott, hogy a cardiovascularis biztonságosságot és a súlyos bőrreakciókat folyamatosan és gondosan ellenőrizni és értékelni kell,
 - további vizsgálatokat javasol az etoricoxib biztonságosságának tanulmányozása céljából.

III. sz. MELLÉKLET

A REFERENCIA TAGÁLLAM MÓDOSÍTOTT ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁSA

Megjegyzés: Ezt az alkalmazási előírást az etorikoxib-tartalmú gyógyszerkészítményekre vonatkozó bizottsági határozat 31. cikkéhez melléktették. A szöveg abban az időpontban érvényes volt.

Amennyiben szükséges, a bizottsági határozat után a tagállami illetékes hatóságok fogják a terméktájékoztatót aktualizálni. Azaz ez az alkalmazási előírás nem feltétlenül egyezik meg a jelenleg érvényben lévő szövegezéssel.

1. A GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY MEGNEVEZÉSE

< KERESKEDELMI NÉV (lásd 1. melléklet) > 60 mg-os	filmtabletta / tablett
< KERESKEDELMI NÉV (lásd 1. melléklet) > 90 mg-os	filmtabletta / tablett
< KERESKEDELMI NÉV (lásd 1. melléklet) > 120 mg-os	filmtabletta / tablett

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

60, 90 vagy 120 mg etoricoxibumot tartalmaz filmtablettánként.
A segédanyagok leírását lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

60 mg-os tablett: zöld, alma alakú, biconvex, filmbevonatú tablett, amelynek egyik oldalán a „447”, a másikon az „MSD” felirat szerepel dombornyomással.

90 mg-os tablett: fehér, alma alakú, biconvex, filmbevonatú tablett, amelynek egyik oldalán a „454”, a másikon az „MSD” felirat szerepel dombornyomással.

120 mg-os tablett: Halványzöld, alma alakú, biconvex, filmbevonatú tablett, amelynek egyik oldalán az „541”, a másikon az „MSD” felirat szerepel dombornyomással.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az ARCOXIA filmtabletta az osteoarthritis (OA) és a rheumatoid arthritis (RA) tüneteinek, illetve az akut köszvényes arthritisszel járó fájdalom és a gyulladáshoz tartozó tünetek csökkentésére javallt.

Szelektív COX-2-gátló minden egyes beteg esetében a teljes körű kockázat mérlegelése alapján írható fel (lásd 4.3, 4.4 pontok).

4.2 Adagolás és alkalmazás módja

Az ARCOXIA orálisan alkalmazandó és bevehető étellel vagy étkezéstől függetlenül. A hatás gyorsabban jelentkezhet, ha a beteg az Arcoxia-t étkezéstől függetlenül veszi be; ezt figyelembe kell venni azokban az esetekben, amikor a tünetek gyors enyhítésére van szükség.

Osteoarthritis

A javasolt adag 60 mg naponta egyszer.

Rheumatoid arthritis

A javasolt adag 90 mg naponta egyszer.

Heveny köszvényes arthritis

A javasolt adag 120 mg naponta egyszer.

A 120 mg-os etoricoxib filmtablettát csak a heveny tünetekkel járó időszakban szabad alkalmazni. A heveny köszvényes arthritis kezelésére irányuló klinikai vizsgálatok során az etoricoxibot 8 napon át adták.

Az egyes javallatok esetén ajánlottnál nagyobb dózisok vagy nem mutattak nagyobb hatékonyságot, vagy nem tanulmányozták azokat. Ezért az egyes javallatoknál megjelölt dózis a maximális javasolt adag.

Osteoarthritis (OA) esetén a dózis nem haladhatja meg a 60 mg-ot.
Rheumatoid arthritis (RA) esetén a dózis nem haladhatja meg a 90 mg-ot.
Heveny köszvényes arthritis esetén a dózis nem haladhatja meg a 120 mg-ot, a kezelés maximális időtartama 8 nap.

Mivel az etoricoxib cardiovascularis kockázata a dózissal és az expozíció időtartamával fokozódhat, a lehető legrövidebb ideig, a legkisebb hatékony napi adagot kell alkalmazni. A tünetek enyhítésének szükségességét és a beteg kezelésre adott válaszát rendszeres időközönként ellenőrizni kell, különösen az osteoarthritisben szenvedő betegek esetében (lásd 4.3, 4.4, 4.8 és 5.1 pontok).

Veseelégtelenség:

Az adag módosítására nincs szükség azoknál a betegeknél, akiknél a kreatinin-clearance értéke ≥ 30 ml/perc (lásd 5.2 „Farmakokinetikai tulajdonságok” pont) 30 ml/perc-es értéknél kisebb kreatinin-clearance esetén az etoricoxib alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3. „Ellenjavallatok”, 4.4 „Különleges figyelmeztetések és alkalmazási óvintézkedések” pontok).

Májelégtelenség:

Enyhe májelégtelenségben (Child-Pugh pontszám: 5–6) szenvedő betegek esetén a napi egyszeri 60 mg-os adagot nem szabad túllépni.

Középsúlyos májelégtelenségben (Child-Pugh pontszám: 7–9) szenvedő betegekben az adagot csökkenteni kell, és a **minden második napon adott** 60 mg-os dózist nem szabad túllépni.

Középsúlyos májelégtelenségben szenvedő betegek vonatkozóan nem áll rendelkezésre elegendő klinikai tapasztalat, ezért elővigyázatosság javasolt.

Súlyos májelégtelenségre (Child-Pugh pontszám: > 9) vonatkozó klinikai tapasztalatok nem állnak rendelkezésre, ezért az etoricoxib alkalmazása ilyen esetekben ellenjavallt (lásd 4.3. „Ellenjavallatok”, 4.4 „Különleges figyelmeztetések és alkalmazási óvintézkedések”, illetve 5.2 „Farmakokinetikai tulajdonságok” pontok).

Gyermekgyógyászati alkalmazás: Az etoricoxib 16 évesnél fiatalabb gyermekeknél ellenjavallt.

4.3 Ellenjavallatok

Az etoricoxib az alábbi esetekben ellenjavallt:

- etoricoxibbal illetve a gyógyszer bármilyen összetevőjével szembeni ismert túlérzékenység;
- aktív, peptikus fekélyben vagy gastrointestinalis (GI) vérzésben szenvedő betegeknél;
- súlyos májelégtelenségben (Child-Pugh pontszám: >9) szenvedő betegeknél;
- azoknál a betegeknél, akiknél a kreatinin-clearance érték 30 ml/perc alatt van;
- azoknál a betegeknél, akiknél asthmára utaló tünetek, akut rhinitis, orrpolipok, angioneurotikus oedema illetve urticaria alakulnak ki acetilszalicilsav vagy más nem-szteroid gyulladásgátló szer (NSAID) adását követően;
- terhesség vagy szoptatás esetén (lásd 4.6 „Terhesség és szoptatás”, illetve 5.3 „A preklinikai biztonsági vizsgálatok eredményei” pontok);
- 16 évesnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél;
- gyulladásos bélbetegségben szenvedő betegeknél;
- pangásos szívelégtelenségben (NYHA II-IV);
- hypertóniában szenvedő betegeknél, akiknek a vérnyomása nem kielégítően kontrollált;
- ischaemiás szívbetegség, perifériás verőérbetegség és/vagy cerebrovascularis megbetegedés klinikailag manifeszt formái.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Cardiovascularis hatások

Klinikai vizsgálatokból arra lehet következtetni, hogy a szelektív COX-2-gátló gyógyszerek osztálya összefüggésben állhat a thromboticus eseményekkel (különösen a myocardialis infarctussal és a stroke-kal) a placebohoz és néhány NSAID készítményhez viszonyítva. Mivel az etoricoxib cardiovascularis kockázata a dózissal és az expozíció időtartamával fokozódhat, a lehető legrövidebb ideig, a lehető legkisebb hatékony napi adagot kell alkalmazni. A tünetek enyhítésének szükségességét és a beteg kezelésre adott válaszát rendszeres időközönként ellenőrizni kell, különösen az osteoarthritisben szenvedő betegek esetében (lásd 4.3, 4.4, 4.8 és 5.1 pontok).

Azokat a betegeket, akiknél cardiovascularis eseményekre hajlamosító jelentős kockázati tényezők (például hipertonia, hyperlipidaemia, diabetes mellitus, dohányzás) állnak fenn, csak alapos megfontolás után lehet etoricoxibbal kezelni (lásd 5.1 pont).

A szelektív COX-2-gátlók nem rendelkeznek thrombocytá-gátló hatással, így nem helyettesíthetik az acetilszalicilsavat a cardiovascularis thromboemboliás megbetegedések profilaxisában. Ezért a thrombocytá-gátló kezelést nem szabad leállítani (lásd 5.1 pont).

Renalis hatások

A renalis proszttaglandinoknak kompenzáló szerepük lehet a vese perfúziójának fenntartásában. Ezért csökkent vese-perfúzió esetén az etoricoxib-adagolás csökkentheti a proszttaglandin-termelést és másodlagosan a renalis véráramlást, ezáltal csökkentve a vesefunkciót. Ennek a veszélynek leginkább a már eleve jelentősen csökkent vesefunkciójú, dekompenzált szívelégtelenségben vagy cirrhosisban szenvedő betegek vannak kitéve. Ezeknél a betegeknél felmerül a vesefunkció ellenőrzésének szükségessége.

Folyadékretenció, oedema és hipertonia

A proszttaglandin-szintézist gátló egyéb gyógyszerekhez hasonlóan egyes etoricoxibbal kezelt betegeknél folyadékretenciót és oedemát figyeltek meg. Fokozott óvatosság szükséges az anamnézisben szereplő szívelégtelenség, balkamrai funkciózavar, illetve hipertonia, valamint bármilyen egyéb okból fennálló oedema esetén. Ha a betegek említett kórképeinek rosszabbodására utaló klinikai jelek észlelhetők, megfelelő intézkedéseket kell tenni, beleértve az etoricoxib elhagyását is.

Az etoricoxib gyakoribb, és súlyosabb hypertoniát okozhat, mint néhány egyéb NSAID készítmény és szelektív COX-2-gátló, különösen magas dózisokban alkalmazva. Ezért különös figyelmet kell fordítani a vérnyomás ellenőrzésére az etoricoxib-kezelés alatt. Ha a vérnyomás jelentősen megemelkedik, alternatív kezelés alkalmazását kell fontolóra venni.

Gastrointestinalis hatások

Az etoricoxibbal kezelt betegeknél felső gastrointestinalis szövődmények [perforációk, fekélyek vagy vérzések (PUV-ok)] alakultak ki, amelyek néhány esetben halálos kimenetelűek voltak.

Óvatossággal kell eljárni azon betegek kezelésekor, akiknél a legmagasabb a gastrointestinalis szövődmények kialakulásának kockázata NSAID készítmények alkalmazása során: időskorúak, azon betegek, akik egyidejűleg más NSAID készítményeket vagy acetilszalicilsavat kapnak, vagy akiknek anamnézisében gastrointestinalis betegség (pl. fekély és GI vérzés) szerepel.

Az etoricoxib acetilszalicilsavval (akár kis dózisokban) való együttes adásakor tovább növekszik a gastrointestinalis mellékhatások kialakulásának kockázata (gastrointestinalis fekélyek vagy más gastrointestinalis szövődmények). A hosszú távú klinikai vizsgálatokban a szelektív COX-2-gátló + acetilszalicilsav kombináció és a nem szteroid gyulladásgátló + acetilszalicilsav kombináció gastrointestinalis biztonságossága között nem mutattak ki szignifikáns különbséget (lásd 5.1 pont).

Májhatások

A napi 60 vagy 90 mg etoricoxibbal maximum egy éven át kezelt betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatokban a betegek körülbelül 1 %-ában figyelték meg az alanin-aminotranszferáz (ALT) és/vagy az aszpartát-aminotranszferáz (AST) szint emelkedését (a felső normálérték háromszorosára vagy annál többszörösére).

A májbetegségekre utaló tünetek és/vagy jelek, illetve kóros májfunkciós eredmény esetén a beteget megfigyelés alatt kell tartani. Májbetegségekre utaló jelek esetén, illetve ha tartósan kóros májfunkciós eltérésekre (a felső normálérték háromszorososa) derül fény, az etoricoxib-kezelést el kell hagyni.

Általános

Amennyiben a kezelés során a betegeknél bármelyik fent említett szervrendszer működése romlik, megfelelő intézkedéseket kell tenni, és megfontolandó az etoricoxib kezelés felfüggesztése.

Etoricoxib-kezelés esetén megfelelő orvosi ellenőrzésre van szükség idős, illetve vese-, máj- vagy szívbetegségben szenvedő betegeknél.

Dehidrált betegeknél az ARCOXIA kezelést óvatosan kell megkezdeni. Ajánlatos a betegek rehidrációja az ARCOXIA kezelés megkezdése előtt.

A forgalomba hozatalt követően végzett vizsgálatokban NSAID készítmények és néhány szelektív COX-2-gátló alkalmazásával összefüggésben súlyos, néhány esetben halálos kimenetelű, bőrreakciókról (beleértve az exfoliatív dermatitist, a Stevens-Johnson szindrómát és a toxicus epidermalis necrolyst) számoltak be nagyon ritkán (lásd 4.8 pont). Úgy tűnik, hogy a betegek a terápia kezdeti szakaszán vannak leginkább kitéve ezen reakciók kockázatának és az esetek nagy részében a reakció kezdete a kezelés első hónapjára tehető. Az etoricoxibot kapó betegeknél súlyos túlérzékenységi reakciókat (úgy mint anafilaxia és angioödéma) jelentettek (lásd 4.8 pont).

Bőrreakciók

Egyes szelektív COX-2-gátlókat összefüggésbe hozták a bőrreakciók megnövekedett kockázatával olyan betegek esetében, akiknél korábban bármilyen gyógyszerallergia előfordult. Az etoricoxib-kezelést meg kell szakítani bőrkiütés, nyálkahártya-elváltozások vagy a túlérzékenység bármely más jelének első megjelenésekor.

Az etoricoxib elfedheti a lázat, illetve a gyulladás vagy a fertőzés egyéb tüneteit.

Az etoricoxib alkalmazása - más COX-2-gátlókhöz hasonlóan - nem ajánlott olyan nőknél, akik teherbe kívánnak esni (lásd 4.6 „Terhesség és szoptatás” pont).

Az egyes filmtabletták laktóztartalma (4,6, illetve 8 mg a 60, 90, illetve 120 mg-os tablettákban) valószínűleg nem elegendő a laktóz-intolerancia specifikus tüneteinek kiváltására.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Farmakodinamikai interakciók

Oralis antikoagulánsok:

Jól beállított, tartósan warfarinnal kezelt betegeknél napi 120 mg etoricoxib a Nemzetközi Normalizált Arányszám (INR) alapján kifejezett protrombin idő körülbelül 13 %-os növekedését okozta. Ezért warfarint vagy hasonló szereket szedő betegeknél javasolt az INR protrombinidő-értékek rendszeres ellenőrzése az etoricoxib-kezelés megkezdését vagy a dózis megváltoztatását követő néhány napon.

Diuretikumok, ACE-gátlók és angiotenzin-II-antagonisták :

Az NSAID csoportba tartozó szerek csökkenthetik a diuretikumok, és az egyéb vérnyomáscsökkentő szerek hatását. Egyes csökkent vesefunkciójú betegeknél (pl. dehidrált betegek vagy csökkent vesefunkciójú idős betegek) az ACE gátlók, vagy angiotenzin-II-antagonisták és a ciklooxygenáz-gátlók együttes adása tovább ronthatja a vese funkciót, és akut veseelégtelenséget is okozhat. Ez a hatás azonban általában reverzibilis. Ezeket a kölcsönhatásokat figyelembe kell venni azoknál a betegeknél, akik párhuzamosan szednek etoricoxibot és ACE-gátlókat, vagy angiotenzin-II-antagonistákat. Következésképpen, a gyógyszerkombináció alkalmazásakor óvatossággal kell eljárni, különösen az idős korú betegek esetében. A betegeket megfelelően hidratálni kell, valamint fontolóra kell venni a vesefunkció ellenőrzését az együttes terápia megkezdésekor, majd azt követően rendszeres időközönként.

Acetilszalicilsav:

Egy egészséges, egészséges személyeken végzett vizsgálat során, a napi egyszeri 120 mg etoricoxib, elérve az egyensúlyi, „steady state” állapotot, nem befolyásolta az acetilszalicilsav (napi egyszeri 81 mg) thrombocyta-aggregáció-gátló hatását. Az etoricoxib párhuzamosan alkalmazható a cardiovascularis profilaxisban kis dózisban adagolt acetilszalicilsavval. A kis dózisú acetilszalicilsav és az etoricoxib együttes alkalmazása azonban növelheti a GI fekélyek és más szövődmények gyakoriságát az egyedül alkalmazott etoricoxibhoz viszonyítva. A cardiovascularis profilaxis céljaira használt dózisonál *nagyobb* mennyiségű acetilszalicilsav vagy más NSAID szer és az etoricoxib együttes adása kerülendő. (Lásd 5.1 „Farmakodinamikai tulajdonságok” és 4.4 „Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések” pontok.)

Ciklosporin és tacrolimus:

Bár az etoricoxib és a szóban forgó szerek interakcióját nem tanulmányozták, a ciklosporin vagy tacrolimus és bármilyen NSAID készítménnyel történő együttes adása fokozhatja a ciklosporin vagy tacrolimus vesékre gyakorolt toxikus hatásait. Ha az etoricoxib és e szerek bármelyikének együttes adása esetén a vesefunkciós paraméterek gyakori ellenőrzése szükséges.

Farmakokinetikai interakciók

Az etoricoxib hatása más gyógyszerek farmakokinetikájára

Lithium:

Az NSAID csoportba tartozó szerek csökkentik a lithium renalis kiválasztását és ezáltal emelik a lithium plazmakoncentrációját. Szükség esetén, a lithium plazmakoncentrációját gondosan ellenőrizni kell és a lithium adagját megfelelően be kell állítani, együttes alkalmazáskor illetve a NSAID alkalmazásának felfüggesztésekor.

Methotrexát:

Két vizsgálatban tanulmányozták az etoricoxib hatását, methotrexáttal kezelt betegeken. A rheumatoid arthritisben szenvedő betegek a heti egyszeri 7,5–20 mg metotrexát mellett, egy hétig napi egyszeri 60, 90, vagy 120 mg etoricoxibot kaptak. A 60 és 90 mg dózisban adott etoricoxib nem befolyásolta a methotrexát (görbe alatti terület, AUC alapján mért) plazmakoncentrációját illetve vese-clearance-ét. A 120 mg dózisú etoricoxib az egyik vizsgálatban nem befolyásolta a kezelést, a másikban azonban 28 %-kal növelte a methotrexát plazmakoncentrációját és 13 %-kal csökkentette annak vese-clearance-ét. Ha etoricoxibot és methotrexátot egyidejűleg alkalmaznak, megfelelő figyelmet kell fordítani a methotrexát okozta toxikus tünetekre.

Orális fogamzásgátlók:

A 120 mg etoricoxib 35 µg ethinyl-estradiolt (EE) és 0,5-1 mg norethindront tartalmazó orális fogamzásgátlóval 21 napon át való egyidejű vagy 12 órás időközönbséggel történő együttes adásának hatására az EE egyensúlyi állapotban mért AUC_{0-24h} értéke 50-60 %-kal nőtt; a norethindron-koncentrációja azonban általában nem emelkedtek klinikailag jelentős mértékben. Az EE-koncentráció ilyen arányú növekedését figyelembe kell venni az etoricoxibbal együtt alkalmazandó, orális fogamzásgátló kiválasztásakor. Az EE-expozíció növekedése fokozhatja az orális fogamzásgátlók okozta mellékhatások előfordulását (pl. vénás thromboemboliás szövődmények fokozott kockázatú nők esetén).

Prednison/prednisolon:

Gyógyszerkölsönhatás-vizsgálatokban az etoricoxib nem gyakorolt klinikailag jelentős hatást a prednison/prednisolon farmakokinetikájára.

Digoxin:

Egészséges önkénteseknek 10 napon át, naponta egyszer 120 mg etoricoxib nem befolyásolta a digoxin egyensúlyi állapotára jellemző AUC_{0-24h} értéket, illetve a vesén át történő kiürülését. A digoxin C_{max} értéke (mintegy 33 %-kal) emelkedett. A betegek többségénél az ilyen mértékű növekedés általában jelentéktelen, a digoxin toxicitás szempontjából veszélyeztetett betegeknél azonban fokozott figyelmet kell fordítani, ha az etoricoxibot és a digoxint egyidejűleg alkalmazzák.

Az etoricoxib hatása a szulfotranszferáz enzimek által metabolizálódó gyógyszerekre

Az etoricoxib gátolja az emberi szulfotranszferáz-aktivitást, különösen a SULT1E1 enzim aktivitását, és kimutatták, hogy növeli az ethinyl-estradiol szérumkoncentrációját. Bár a többféle szulfotranszferáz enzimmel kapcsolatos mai ismereteink még hiányosak, és sok gyógyszer esetében ennek klinikai következményei még csak vizsgálati szakaszban vannak, mégis fokozott figyelmet kell fordítani azokra a betegekre, akiknél az etoricoxib és más, elsősorban az emberi szulfotranszferáz enzimek által metabolizált gyógyszerek (például orális salbutamol illetve minoxidil) egyidejű adása szükséges.

Az etoricoxib hatása a CYP izoenzimek által metabolizálódó gyógyszerekre

In vitro vizsgálatok alapján az etoricoxib várhatóan nem gátolja a következő citokróm P450 (CYP) izoenzimeket: 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, illetve 3A4. Egészséges személyek bevonásával végzett vizsgálat során a napi 120 mg-os dózisban adott etoricoxib nem befolyásolja a májban levő CYP3A4 enzim aktivitását, amelyet az erythromycin kilégzési teszttel mértek.

Más gyógyszerek hatása az etoricoxib farmakokinetikájára

Az etoricoxib-metabolizmus fő útvonala a CYP enzimek függvénye. Úgy tűnik, hogy *in vivo* a CYP3A4 hozzájárul az etoricoxib metabolizmusához. *In vitro* adatok azt mutatják, hogy a CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 és CYP2C19 szintén katalizálják a metabolizmus fő útvonalát, de a kvantitatív szerepüket *in vivo* vizsgálatokban nem vizsgálták.

Ketoconazol:

Egészséges önkénteseknek napi egyszer, 400 mg dózisban, 11 napon át adagolt ketoconazol (a CYP3A4 egyik hatékony gátlószere) klinikai szempontból nem befolyásolta jelentősen a 60 mg etoricoxib egyszeri adagolásának farmakokinetikáját (az AUC 43 %-kal növekszik).

Rifampicin:

Az etoricoxib rifampicinnal, a CYP enzimek erős induktorával való együttadása 65 %-kal csökkentette az etoricoxib plazmakoncentrációját. E gyógyszerkölsönhatás a tünetek visszatérését eredményezheti. Bár az előbbieket felvethetik az adag emelésének lehetőségét, az etoricoxib egyes javallatainál megadott adagoknál nagyobb dózisok rifampicinnel történő együttadását nem vizsgálták, ezért alkalmazásuk nem javasolt (ld. 4.2 „Adagolás és alkalmazás”).

Antacidok:

Az antacidok nem befolyásolják klinikailag releváns mértékben az etoricoxib farmakokinetikáját.

4.6 Terhesség és szoptatás

Terhesség

Az etoricoxib alkalmazása — éppúgy, mint bármely COX-2-gátló szer adása — nem javasolt olyan nők esetében, akik teherbe kívánnak esni.

Az etoricoxib terhes nőknél történő alkalmazását illetően nem állnak rendelkezésre klinikai adatok. Állatokon végzett vizsgálatokban reprodukív toxicitást mutattak ki (lásd 5.3 “A preklinikai biztonsági vizsgálatok eredményei” pont).

Terhesség esetén a magzati kockázat lehetősége nem ismert. Az etoricoxib - a prosztaglandin-szintézist gátló más szerekhez hasonlóan - fájásrenyhéséget és a ductus arteriosus korai záródását okozhatja a terhesség utolsó trimeszterében. Az etoricoxib alkalmazása ellenjavallt a terhesség teljes ideje alatt (lásd 4.3 „Ellenjavallatok” pont). Ha a beteg a kezelés során esik teherbe, az etoricoxib adását fel kell függeszteni.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a rofecoxib kiválasztódik-e az emberi anyatejbe. Laktáló patkányokban az etoricoxib kiválasztódik a tejbe. Az etoricoxibot szedő nők nem szoptathatnak (lásd 4.3 „Ellenjavallatok” és 5.3 A preklinikai biztonsági vizsgálatok eredményei” pontok).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

Az etoricoxib gépjárművezetésre és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre gyakorolt hatását nem vizsgálták. Azonban az etoricoxib szedése során szédülést, kábultságot vagy aluszékonyságot tapasztaló betegeknek tartózkodniuk kell a gépjárművezetéstől és munkagépek kezelésétől.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A klinikai vizsgálatokban mintegy 4800 személynél, köztük 3400 osteoarthritisben, rheumatoid arthritisben, illetve krónikus derékfájásban szenvedő betegnél vizsgálták az etoricoxib biztonságosságát; mintegy 600 betegnél egy évig vagy tovább folytatták a kezelést. Klinikai vizsgálatokban a következő mellékhatásokról számoltak be a placebónál nagyobb előfordulási gyakorisággal olyan osteoarthritisben, rheumatoid arthritisben, illetve krónikus alsó gerinctáji fájdalomban szenvedő betegeknél, akiket 12 héten át 60, illetve 90 mg etoricoxibbal kezeltek:

[Gyakori ($> 1/100$, $< 1/10$), nem gyakori ($> 1/1000$, $< 1/100$), ritka ($> 1/10000$, $< 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10000$)]

Fertőző betegségek és parazitafertőzések:

Nem gyakori: gastroenteritis, felső légúti fertőzések, húgyúti fertőzések.

Immunrendszeri betegségek:

Nagyon ritka: gyógyszer túlérzékenységi reakciók, köztük angiooedema.

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek:

Gyakori: oedema/folyadékretenció

Nem gyakori: megváltozott étvágy, testsúlygyarapodás.

Pszichiátriai kórképek:

Nem gyakori: szorongás, depressio, csökkent szellemi képességek.

Nagyon ritka: zavartság, hallucinációk.

Idegrendszeri betegségek:

Gyakori: szédülés, fejfájás.

Nem gyakori: ízérzés zavara, insomnia, paraesthesia/hypaesthesia, somnolentia.

Szembetegségek:

Nem gyakori: homályos látás

A fül és a labyrinthus betegségei:

Nem gyakori: tinnitus (fülcsengés).

Szívbetegségek:

Gyakori: magas vérnyomás

Nem gyakori: pangásos szívelégtelenség, nem specifikus EKG-eltérések, myocardialis infarctus*.

Érrendszeri betegségek:

Nem gyakori: kipurulás, magas vérnyomás, cerebrovascularis esemény*.

Nagyon ritka: kritikus hypertonia.

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek:

Nem gyakori: köhögés, dyspnoea, orrvérzés.

Nagyon ritka: bronchiospasmus.

Emésztőrendszeri betegségek:

Gyakori: gastrointestinalis zavarok (pl. hasi fájdalom, flatulencia, gyomorégés), diarrhea, dyspepsia, epigastriális diszkomfort, nausea.

Nem gyakori: hasi puffadás, gyomorsav-reflux, a bélmozgások változásai, székrekedés, szájszárazság, gastroduodenális fekély, irritábilis bél szindróma, oesophagitis, szájnyálkahártya-fekélyek, hányás.

Nagyon ritka: gastrointestinalis perforatio és vérzés.

Máj-, epebetegségek:

Nagyon ritka: hepatitis.

A bőr és a bőr alatti szövetek betegségei:

Nem gyakori: ecchymosis, facialis oedema, pruritus, kiütések.

Nagyon ritka: Stevens-Johnson szindróma, toxicus epidermalis necrolysis.

Vázizom és kötőszöveti betegségek:

Nem gyakori: izomgörcs/-spazmus, izomfájdalom/merevség.

Vese- és húgyúti betegségek:

Nem gyakori: proteinuria.

Általános tünetek és a beavatkozással kapcsolatos komplikációk:

Gyakori: asthenia/fáradtságérzés, influenzaszerű tünetek.

Kevésbé gyakori: mellkasi fájdalom.

Laboratóriumi vizsgálatok eredménye:

Gyakori: Emelkedett ALT, illetve AST értékek.

Nem gyakori: emelkedett vér karbamid nitrogén szint, emelkedett kreatinin-kináz szint, csökkent haematokrit érték, csökkent haemoglobin szint, hyperkalaemia, leukocytopenia, thrombocytopenia, emelkedett szérum kreatinin szint, emelkedett húgysav szint.

A klinikai vizsgálatokban a mellékhatás-profil hasonló volt osteoarthritis, vagy rheumatoid arthritis miatt etoricoxibbal egy évig vagy annál tovább kezelt betegeknel.

Egy klinikai vizsgálat során akut közsvényes arthritisben szenvedő betegeket napi egyszeri 120 mg etoricoxibbal kezelték nyolc napon át. E vizsgálatban a mellékhatás-profil általánosságban hasonló volt az osteoarthritisre, rheumatoid arthritisre, illetve krónikus derék fájdalomra irányuló kombinált vizsgálatokban észlelthez.

Az NSAID csoportba tartozó gyógyszerek használata kapcsán a következő súlyos mellékhatásokról számoltak be, amelyek nem zárhatók ki etoricoxib használata esetén sem: vesetoxicitás, beleértve az intersticiális nephritist, a nephrosis szindrómát és a veseelégtelenséget; májtoxicitás, beleértve a májelégtelenséget, sárgaságot és a pancreatitist.

4.9 Túlادagolás

A klinikai vizsgálatok során etoricoxib-túlادagolásról nem számoltak be.

* Hosszú távú placebo- és aktív-kontrollált klinikai vizsgálatok elemzése alapján egyes COX-2-gátlókat összefüggésbe hozták súlyos artériás thromboticus események (köztük a myocardialis infarctus és a stroke) megnövekedett kockázatával. Ezen események abszolút kockázatnövekedése a meglévő adatok alapján valószínűleg nem haladja meg az 1 % / évet (nem gyakori)

Az elvégzett klinikai vizsgálatokban nem alakult ki szignifikáns toxicitás egyszeri, maximum 500 mg-os, és 21 napon át tartó, ismételt dózisos, maximum 150 mg/nap etoricoxib bevétele esetén. Túladagolás esetén célszerű a szokásos tüneti kezelés, azaz a fel nem szívódott szer eltávolítása a gastrointestinalis traktusból, a klinikai megfigyelés és szükség esetén egyéb tüneti terápia. Az etoricoxib hemodialízissel nem dializálható, és nem ismert, hogy peritoneális dialízissel eltávolítható-e.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

Farmakoterápiás csoport: Nem-szteroid gyulladáscsökkentő és rheumaellenes szerek, coxibok
ATC: M01A H05
INN: etoricoxib

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

A nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek (NSAID) csoportjába tartozó etoricoxib a klinikai dózistartományban igen szelektív orális ciklooxygenáz-2-(COX-2) gátló. A COX-2 enzim szelektív gátlása gyulladás-csökkentő és analgetikus hatást eredményez.

Valamennyi klinikai farmakológiai vizsgálatban az Arcoxia COX-2 enzim gátlása dózisfüggőnek bizonyult. 150 mg-os napi dóziséig anélkül gátolta a COX-2-t, hogy befolyásolta volna a COX-1 enzimet. Az etoricoxib nem gátolta a gyomorban zajló prosztaglandin-szintézist és nem befolyásolta a thrombocyta funkciót.

Mintegy 3100 beteget kezeltek 60 mg, vagy azt meghaladó dóziséú etoricoxibbal 12 héten át vagy tovább. Nem észleltek különbséget a súlyos thromboticus cardiovascularis történések előfordulási gyakoriságában a 60 mg-os vagy azt meghaladó dóziséú etoricoxibbal, illetve placebóval vagy nem naproxen típusú NSAID szerrel kezelt betegek között. Az etoricoxibbal kezelt csoportban azonban ezen történések gyakrabban fordultak elő, mint a napi kétszer 500 mg naproxent szedő betegeknél. Egyes COX-1 enzimet gátló NSAID-k és a COX-2-t szelektíven gátló szerek thrombocytaaggregáció-gátlásban mutató különbségének klinikai jelentősége lehet thrombo-emboliás kockázatú betegeknél. A COX-2-gátlók csökkentik a szisztémás (és így valószínűleg az endotheliális) prosztaciklin képződését anélkül, hogy befolyásolnák a thromboxán képződést. Ezen megfigyelések klinikai jelentőségét még nem állapították meg.

Egy, körülbelül 7100 osteoarthritisben szenvedő beteg bevonásával végzett vizsgálat összehasonlította a 90 mg dóziséú etoricoxib (az osteoarthritis esetén javasolt dózis 1,5-szerese) és a 150 mg dóziséú diclofenac gastrointestinalis tolerálhatóságát. A betegek kezelésének átlagos időtartama 11 hónap volt. Gastroprotektív szerek és alacsony dóziséú aspirin alkalmazása tilos volt a vizsgálatban. A gastrointestinalis és cardiovascularis biztonsági vizsgálatok eredményeinek összefoglalása az alábbiakban található.

Gastrointestinalis tolerálhatóság és biztonsági adatok: az etoricoxib esetében a diclofenachoz viszonyítva statisztikailag jelentős mértékben alacsonyabb volt azon betegek aránya, akik klinikai gastrointestinalis mellékhatások egy előre meghatározott összetett végpontja és a májfunkciós paraméterek emelkedésével összefüggésben lévő laboratóriumi mellékhatások miatt abbahagyták a kezelést. A kezelés felfüggesztéséhez vezető klinikai gastrointestinalis események előfordulási gyakorisága statisztikailag jelentős mértékben alacsonyabb volt az etoricoxib esetében a diclofenachoz viszonyítva (7,1 % szemben a 9,1 %-kal). Az igazolt felső gastrointestinalis perforációk, fekélyek és vérzések aránya mind az etoricoxib, mind a diclofenac esetében ugyanolyan volt (1,11 esemény/100 betegév).

A biztonsági vizsgálatok során a további eredményeket figyelték meg a vizsgálatban:

Cardiovascularis eredmények:

A súlyos thromboticus események előfordulási aránya: az etoricoxib esetében 1,25 esemény 100 betegévenként, a diclofenac esetében pedig 1,15 esemény 100 betegévenként (relatív kockázat: 1,07; 95 % CI: 0,65 %, 1,74 %). A myocardialis infarctus aránya az etoricoxib esetében 0,68/100 betegév, a diclofenac esetében pedig 0,42/100 betegév volt. Az ischaemiás stroke aránya pedig 0,14/100 betegév (etoricoxib) volt szemben a 0,23/100 betegévvel (diclofenac).

Cardiorenalis események: az etoricoxibbal kezelt betegek közül statisztikailag jelentős mértékben többen jelentkeztek hypertóniával (11,7 % szemben az 5,9 %-kal) és oedemával (7,5 % szemben az 5,9 %-kal) kapcsolatos mellékhatások, mint a diclofenackal kezelt betegeknél. A kezelés hypertonia miatti felfüggesztésének magasabb arányát figyelték meg (2,3 % szemben a 0,7 %-kal), és ez statisztikailag jelentős volt. Azon betegek aránya, akik oedema miatt abbahagyták a kezelést 0,9 % volt az etoricoxib, és 0,7 % a diclofenac esetében. A pangásos szívelégtelenség aránya 0,4 % (etoricoxib) volt szemben a 0,2 %-kal (diclofenac).

Hepaticus mellékhatások: az etoricoxib esetében a diclofenachoz viszonyítva statisztikailag jelentős mértékben alacsonyabb volt a kezelés, nagyrészt a májfunkciós paraméterek emelkedése miatti, megszakításának aránya (0,3 % szemben a 5,2 %-kal). A diclofenac esetében a májfunkciós paraméterekben bekövetkezett emelkedések, amelyek miatt meg kellett szakítani a kezelést, többsége a felső normálérték több mint háromszorosát érte el.

Osteoarthritisben szenvedő betegeknél a napi egyszer alkalmazott 60 mg etoricoxib hatására szignifikáns mértékben enyhültek a betegek fájdalmai, és a betegség aktuális állapota is javulást mutatott. Ezeket a kedvező hatásokat már a kezelés második napján észlelték, és a hatás tartóssága elérte az 52 hetes időtartamot.

Rheumatoid arthritisben szenvedő betegeknél a napi egyszer alkalmazott 90 mg etoricoxib hatására szignifikáns mértékben enyhült a fájdalom, a gyulladás és javult a mobilitás. Ezek a kedvező hatások a 12 hetes kezelés teljes idején megmaradtak.

Akut köszvényes roham esetén a 8 napon át szedett, napi egyszeri 120 mg etoricoxib hasonló mértékben enyhítette a közepes, illetve súlyos ízületi fájdalmakat és gyulladást, mint a napi három alkalommal szedett, 50 mg indometacin. A fájdalom enyhülése már a kezelés megkezdése után négy órával megfigyelhető volt.

Olyan klinikai vizsgálatokban, melyeket speciálisan az etoricoxib hatáskezdetének mérésére terveztek, a hatás fellépését már a beadást követő 24 perc múlva észlelték.

Két, 12-hetes, kettősvak, endoszkópos vizsgálatban a gastroduodenális ulceratio kumulatív incidenciája szignifikánsan alacsonyabb volt azoknál a betegeknél, akiket napi egyszeri 120 mg etoricoxibbal kezeltek, mint azoknál, akik vagy napi kétszeri 500 mg naproxen- vagy napi háromszori 800 mg ibuprofen-kezelést kaptak. A placebohoz képest az etoricoxib hatására nőtt az ulceratio előfordulási gyakorisága.

Nyolc klinikai vizsgálatot végeztek közel 4000, osteoarthritisben, rheumatoid arthritisben, illetve krónikus alsó gerinctáji fájdalomban szenvedő beteg bevonásával. A nyolc klinikai vizsgálatot előre meghatározott szempontok alapján összesítő (meta-) analízis során az alábbi végpontok előfordulási gyakoriságát mérték: 1) a kezelés felső GI tünet miatti abbahagyása; 2) a kezelés bármely GI mellékhatás miatti abbahagyása; 3) gyomorvédő gyógyszerek alkalmazásának bevezetése; és 4) bármely GI rendszerre ható gyógyszer alkalmazásának bevezetése. E végpontok szempontjából mintegy 50 %-os kockázati csökkenést észleltek az etoricoxibbal (60, 90, 120 mg naponta) kezelt betegek esetében, a napi kétszer 500 mg naproxennel, illetve a napi háromszor 50 mg diclofenackal kezelt betegekhez képest. Az etoricoxib és a placebo között nem volt statisztikailag szignifikáns eltérés.

Egy randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollált, párhuzamos csoportokon végzett vizsgálat a etoricoxibbal (90 mg), celecoxibbal (napi kétszer adott 200 mg), naproxennel (napi kétszer adott 500 mg) és placebóval végzett 15-napos kezelésnek a nátrium vizelettel történő kiválasztódására, a vérnyomásra és más vesefunkciós paraméterekre kifejtett hatását értékelte olyan 60-85 éves betegekben, akiket napi 200 mEq nátrium diétára állítottak. A kezelés kéthetes időtartama alatt az etoricoxibnak, celecoxibnak és a naproxennek hasonló hatása volt a nátrium vizelettel történő kiválasztódására. Az összes aktív komparátor a placebohoz képest emelkedést mutatott a szisztolés vérnyomás tekintetében; bár, az etoricoxib a 14. napon statisztikailag jelentős emelkedést okozott a celecoxibhoz és a naproxenhez képest (a szisztolés vérnyomás átlagos emelkedése a kiindulási értékhez képest: etoricoxib 7,7 mmHg, celecoxib 2,4 mmHg, naproxen 3,6 mmHg).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A szájon át adagolt etoricoxib jól felszívódik. Az abszolút biohasznosíthatósága körülbelül 100 %. Napi egyszeri 120 mg-os adagolással elért egyensúlyi állapotban a plazma csúcskoncentráció (mértani közép $C_{max} = 3,6 \mu\text{g/ml}$) felnőttekben, éhgyomorra történő adagolást követően kb. 1 óra után alakul ki (T_{max}). A görbe alatti terület (AUC_{0-24h}) mértani átlaga $37,8 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ volt. Az etoricoxib az egész klinikai dózistartományban lineáris farmakokinetikát mutat.

A táplálék jelenléte, beleértve a zsírtartalmú ételeket is, nem befolyásolta a 120 mg dózisu etoricoxib felszívódásának mértékét.

A felszívódás sebességét viszont befolyásolta, aminek eredményeként a C_{max} 36 %-kal csökkent és a T_{max} 2 órára emelkedett. Ezek az adatok klinikailag nem szignifikánsak. Klinikai vizsgálatokban az etoricoxibot étkezésektől függetlenül adagolták.

Eloszlás

Az etoricoxib 0,05 - 25 $\mu\text{g/ml}$ koncentráció tartományban kb. 92 %-ban kötődik a human plazmafehérjékhez. Megoszlási térfogata (V_{dss}) emberben kb. 120 liter.

Az etoricoxib patkányban és nyúlban átjut a placentán, illetve patkányban a vér-agy gáton is.

Metabolizmus

Az etoricoxib nagymértékben metabolizálódik, így a vizeletben az eredeti molekula kevesebb, mint 1 %-a található csak meg. A metabolizmus fő útja a 6'-hidroximetil származék képződése, amit a CYP enzimek katalizálnak. A CYP3A4 hozzájárul az etoricoxib *in vivo* metabolizmusához. *In vitro* vizsgálatok kimutatták, hogy a CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 és CYP2C19 enzimek szintén katalizálhatják a fő metabolikus utat, de a mennyiségi szerepüket *in vivo* nem vizsgálták.

Az emberi szervezetben öt bomlásterméket azonosítottak. A fő metabolit az etoricoxib 6'-karboxilsav származéka, amely a 6'-hidroximetil származék további oxidációja révén keletkezik. Ezeknek a fő anyagcseretermékeknek vagy nincs mérhető hatásuk, vagy mint COX-2-gátlók csak kis mértékben hatásosak. Az említett anyagcseretermékek egyike sem gátolja a COX-1-et.

Elimináció

Radioaktívan jelzett egyszeri, 25 mg-os dózisu etoricoxib egészséges személyeknek történő intravénás beadását követően a radioaktivitás 70 %-a a vizeletben, 20 %-a pedig a székletben jelent meg, főleg anyagcseretermékek formájában. A beadott dózis kevesebb mint 2 %-a volt visszanyerhető változatlan formában.

Az etoricoxib kiválasztása szinte teljes egészében a metabolizmust követően a vesén keresztül valósul meg. Napi egyszeri 120 mg-os adag mellett az egyensúlyi koncentráció hét napon belül kialakul, kb. 2-es akkumulációs ráta mellett, amely kb. 22 órás akkumulációs felezési időnek felel meg. Egy 25 mg-os adag intravénás beadása után a becsült plazma-clearance kb. 50 ml/perc.

Farmakokinetikai jellemzők különleges betegcsoportokban

Idős betegek: Az etoricoxib farmakokinetikája idős (65 évesnél idősebb) személyekben hasonló, mint fiatalokban.

Nemi eltérések:

Az etoricoxib férfiakban és nőkben hasonló farmakokinetikát mutat.

Májelégtelenség:

Enyhe májelégtelenségben (Child-Pugh pontszám: 5–6) szenvedő betegeknél, akiket napi egyszeri 60 mg etoricoxibbal kezeltek, az átlagos AUC (görbe alatti terület) kb. 16 %-kal nagyobb volt, mint az azonos dózissal kezelt egészséges személyeknél.

Középsúlyos májelégtelenségben (Child-Pugh pontszám: 7–9) szenvedő betegeknél, akiket **minden második nap** 60 mg etoricoxibbal kezeltek, az átlagos AUC hasonló volt, mint a napi egyszeri 60 mg etoricoxibot kapott egészséges egyénekénél.

Súlyos májelégtelenségben (Child-Pugh pontszám: > 9) szenvedő betegekre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre klinikai vagy farmakokinetikai adatok. (Lásd 4.2 „Adagolás és alkalmazás” és 4.3 „Ellenjavallatok” pontok.)

Veseelégtelenség:

Középsúlyos, illetve súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegeknél, és terminális stádiumú, hemodializált vesebetegeknél az egyszeri dózisban adott 120 mg etoricoxib farmakokinetikája nem tért el jelentősen az egészséges egyénekénél megfigyelt értékektől. A hemodialízis csak elhanyagolható mértékben járult hozzá az eliminációhoz (a dialízis-clearance kb. 50 ml/perc volt). (Lásd 4.3 „Ellenjavallatok” és 4.4 „Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések” pontok.)

Gyermekek:

Az etoricoxib farmakokinetikáját gyermekeken (< 12 év) nem tanulmányozták.

Egy serdülők (12–17 évesek) bevonásával végzett farmakokinetikai vizsgálatban (n = 16) a napi egyszeri 60 mg etoricoxibbal kezelt 40–60 kg testsúlyú, és a napi egyszeri 90 mg etoricoxibbal kezelt 60 kg-nál nagyobb testsúlyú serdülőkben az etoricoxib farmakokinetikája hasonló volt, mint a napi egyszeri 90 mg etoricoxibbal kezelt felnőttekben. Az etoricoxib biztonságosságát és hatékonyságát gyermekekben nem állapították meg. (Lásd 4.2 „Adagolás és az alkalmazás módja, Gyermekgyógyászati alkalmazás” pont.)

5.3 A preklinikai biztonsági vizsgálatok eredményei

Preklinikai vizsgálatokban kimutatták, hogy az etoricoxib nem genotoxikus. Az etoricoxib egerekben nem volt carcinogen. A szisztémás expozíció szerinti napi humán dózis [90 mg] több, mint kétszeresével, két éven át naponta kezelt patkányok májsejtjeiben és a pajzsmirigy follicularis sejtjeiben adenomák alakultak ki. Az ilyen típusú tumorok patkányban a CYP májenzimek indukciójának fajspecifikus következményei. Az emberi vizsgálatokban nem észlelték a máj CYP3A enzimeinek indukcióját etoricoxib hatására.

Patkányokban az etoricoxib gastrointestinalis toxicitása a dózis és az expozíciós idő növelésével fokozódott. Egy 14-hetes toxicitási vizsgálatban a humán terápiás dózisonál nagyobb dózisokban alkalmazott etoricoxib gastrointestinalis fekélyeket okozott. Egy 53- illetve 106-hetes toxicitási vizsgálatban, a humán terápiás adagokhoz hasonló expozíció során is megfigyeltek gastrointestinalis fekélyeket. Magas expozíció esetén kutyában vese- és gastrointestinalis rendellenességek mutatkoztak. A patkányokon végzett reprodukciós toxicitási vizsgálatok során az etoricoxib 15 mg/kg/nap dózisban alkalmazva nem volt teratogén hatású (ez az adag mintegy 1,5-szerese a napi humán dózisnak [90 mg], szisztémás expozíció alapján). Nyulakban nem figyeltek meg a kezeléssel összefüggő külsőleg megfigyelhető vagy a vázrendszerben jelentkező magzati málfomációkat. Etoricoxibbal kezelt nyulakban a cardiovascularis elváltozások incidenciája a dózistól függetlenül, alacsony volt. A kezeléssel való okozati összefüggés nem bizonyított. Patkányokon és nyulakon, a napi emberi dózissal [90 mg] megegyező, illetve annál kisebb dózisú szisztémás expozíció esetén nem észleltek semmilyen, az embrióra illetve a magzatra gyakorolt hatást. Az embriók, illetve magzatok túlélése azonban csökkent az emberi expozíció 1,5-szeresét elérő, illetve annál nagyobb mértékű expozíciók esetén. (ld. 4.3 „Ellenjavallatok” és 4.6 „Terhesség és szoptatás”.)

Laktáló patkányok tejébe a plazmakoncentráció kétszeresének megfelelő mennyiségű etoricoxib választódik ki. A laktáció alatt etoricoxibbal kezelt patkányok kölykeinek testtömege csökkent.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Filmtabletta magja: magnézium-sztearát, kroszkarmellóz-nátrium, vízmentes kalcium-hidrogén-foszfát, mikrokristályos cellulóz.

60 mg-os tabletta bevonata: karnauba pálmaviasz, laktóz-monohidrát, hipromellóz, titán-dioxid (E171), glicerin-triacetát, indigókármin (E132), sárga vas-oxid (E172)).

90 mg-os tabletta bevonata: karnauba pálmaviasz, laktóz-monohidrát, hipromellóz, titán-dioxid (E171), glicerin-triacetát).

120 mg-os tabletta bevonata: karnauba pálmaviasz, laktóz-monohidrát, hipromellóz, titán-dioxid (E171), glicerin-triacetát, indigókármin (E132), sárga vas-oxid (E172)).

6.2 Inkompatibilitások

Nem ismeretesek.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

18 hónap

6.4 Különleges tárolási előírások

30°C alatt, az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Filmtabletták Alu-PVC//Alu bliszterben és faltkartonban.

Arcoxia 60 mg filmtabletta: 14 db, 28 db

Arcoxia 90 mg filmtabletta: 14 db, 28 db

Arcoxia 120 mg filmtabletta: 2 db, 7 db, 14 db, 28 db

6.6 A készítmény felhasználására/ kezelésére vonatkozó útmutatások

Megjegyzés: ☒ (egykeresztes)

Kiadhatóság: Csak vényre kiadható gyógyszer (II. csoport).

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Merck Sharp & Dohme Ltd. UK
AZMRP ELJÁRÁS SORÁN A REFERENCIA ORSZÁG: UK

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK /
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA:**

2002. június. 11.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

IV. MELLÉKLET

A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT FELTÉTELEK

A forgalomba hozatali engedély jogosultja által elvégzendő utólagos intézkedések

A CHMP [Emberi felhasználásra szánt gyógyszerkészítmények értékelő bizottsága, *Committee for Medicinal Products for Human Use*] által előírtaknak megfelelően, a forgalomba hozatali engedély jogosultja beleegyezett a következőkben felsorolt utólagos intézkedések végrehajtásába:

Terület	Leírás
Klinikai 1	A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezettséget vállal arra, hogy tájékoztatja a CHMP-t a szív-és érrendszeri (CV), továbbá gyomor-bélrendszeri (GI) biztonságosság vonatkozásában elvégzendő, befejezett MEDAL és EDGE II vizsgálatok eredményeiről és a szükséges aktualizálásokat elvégzi, ahol alkalmazható.
Klinikai 2	Az Egyesült Királyság Általános Orvosi Kutatói Adatbázisán [<i>General Practice Research Database, GPRD</i>] belül folytatja az etoricoxib betegekre gyakorolt hatásainak nyomon követését és értékeli a megfigyelő vizsgálat(ok) potenciális jelentőségét. Egy leíró vizsgálati protokoll benyújtása a CHMP részére.
Klinikai 3	Az alkalmazási előírás további módosításairól azonnal értesíti az egészségügyi szakembereket, és azonnal beilleszti a nyomtatott kiadványokba, valamint a termékekkel kapcsolatos weboldalakra.
Klinikai 4	Végrehajtja kockázatkezelési tervét, a 2005 májusában lezajlott CHMP-ülésen bemutatott és az értékelő jelentésre adott 2005. május 10-i válaszában részletezett módon.