

LISA I

**RAVIMPREPARAATIDE NIMED, RAVIMVORMID, TUGEVUSED, MANUSTAMISVIIS JA
MÜÜGILOA HOIDJAD LIIKMESRIIKIDES NING NORRAS JA ISLANDIL**

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Nimetus</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Austria	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Austria	Arcoxia	60 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Austria	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Austria	Arcoxia	90 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Austria	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Austria	Arcoxia	120 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Austria	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Austria	Auxib	60 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Austria	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Austria	Auxib	90 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Austria	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Austria	Auxib	120 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Belgia	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Belgia	Arcoxia	60 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Nimetus</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Belgia	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Belgia	Arcoxia	90 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Belgia	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Belgia	Arcoxia	120 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Belgia	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Belgia	Ranacox	60 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Belgia	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Belgia	Ranacox	90 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Belgia	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Belgia	Ranacox	120 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Küpros	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holland	Arcoxia	60 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Nimetus</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Küpros	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holland	Arcoxia	90 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Küpros	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holland	Arcoxia	120 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Tšehhi	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holland	Arcoxia	60 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Tšehhi	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holland	Arcoxia	90 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Tšehhi	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holland	Arcoxia	120 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Taani	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holland	Arcoxia	60 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Nimetus</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Taani	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holland	Arcoxia	90 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Taani	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holland	Arcoxia	120 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Eesti	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Eesti	Arcoxia	60 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Eesti	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Eesti	Arcoxia	90 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Eesti	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Eesti	Arcoxia	120 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Soome	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holland	Arcoxia	60 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Nimetus</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Soome	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holland	Arcoxia	90 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Soome	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holland	Arcoxia	120 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Soome	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holland	Turox	60 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Soome	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holland	Turox	90 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Soome	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holland	Turox	120 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Saksamaa	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Saksamaa	Etoricoxib MSD	120 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Nimetus</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Saksamaa	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Saksamaa	Etoricoxib MSD	90 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Saksamaa	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Saksamaa	Etoricoxib MSD	60 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Saksamaa	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Saksamaa	Auxib	120 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Saksamaa	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Saksamaa	Auxib	90 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Saksamaa	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Saksamaa	Auxib	60 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Saksamaa	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Saksamaa	Arcoxia	120 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Saksamaa	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Saksamaa	Arcoxia	90 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Nimetus</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Saksamaa	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Saksamaa	Arcoxia	60 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Kreeka	Vianex S.A Tatoiou Street 18 Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Athens Kreeka	Arcoxia	60 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Kreeka	Vianex S.A Tatoiou Street 18 Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Athens Kreeka	Arcoxia	90 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Kreeka	Vianex S.A Tatoiou Street 18 Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Athens Kreeka	Arcoxia	120 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Kreeka	Vianex S.A Tatoiou Street 18 Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Athens Kreeka	Turox	60 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Nimetus</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Kreeka	Vianex S.A Tatoiou Street 18 Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Athens Kreeka	Turox	90 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Kreeka	Vianex S.A Tatoiou Street 18 Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Athens Kreeka	Turox	120 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Ungari	MSD Ungari Ltd. Alkotás utca 50 H-1123 Budapest Ungari	Arcoxia	60 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Ungari	MSD Ungari Ltd. Alkotás utca 50 H-1123 Budapest Ungari	Arcoxia	90 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Ungari	MSD Ungari Ltd. Alkotás utca 50 H-1123 Budapest Ungari	Arcoxia	120 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Island	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holland	Arcoxia	60 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Nimetus</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Island	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holland	Arcoxia	90 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Island	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holland	Arcoxia	120 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Iirimaa	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Ühendkuningriik	Arcoxia	60 mg	Tablett	Peroraalne
Iirimaa	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Ühendkuningriik	Arcoxia	90 mg	Tablett	Peroraalne
Iirimaa	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Ühendkuningriik	Arcoxia	120 mg	Tablett	Peroraalne
Itaalia	Merck Sharp E Dohme Italia S.p.A Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Itaalia	Arcoxia	60 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Nimetus</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Itaalia	Merck Sharp E Dohme Italia S.p.A Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Itaalia	Arcoxia	90 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Itaalia	Merck Sharp E Dohme Italia S.p.A Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Itaalia	Arcoxia	120 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Itaalia	Istituto Gentili S.p.A. Via Benedetto Croce, 37 I-56125 Pisa Itaalia	Algix	60 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Itaalia	Istituto Gentili S.p.A. Via Benedetto Croce, 37 I-56125 Pisa Itaalia	Algix	90 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Itaalia	Istituto Gentili S.p.A. Via Benedetto Croce, 37 I-56125 Pisa Itaalia	Algix	120 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Itaalia	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Itaalia	Recoxib	60 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Itaalia	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Itaalia	Recoxib	90 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Nimetus</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Itaalia	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Itaalia	Recoxib	120 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Itaalia	Addenda Pharma S.r.l. Via dei Santi Pietro e Paolo, 30 00144 Roma Itaalia	Tauxib	60 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Itaalia	Addenda Pharma S.r.l. Via dei Santi Pietro e Paolo, 30 00144 Roma Itaalia	Tauxib	90 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Itaalia	Addenda Pharma S.r.l. Via dei Santi Pietro e Paolo, 30 00144 Roma Itaalia	Tauxib	120 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Läti	SIA "Merck Sharp & Dohme Latvija" Skanstes iela 13 LV-1013 Riga Läti	Arcoxia	60 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Läti	SIA "Merck Sharp & Dohme Latvija" Skanstes iela 13 LV-1013 Riga Läti	Arcoxia	90 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Läti	SIA "Merck Sharp & Dohme Latvija" Skanstes iela 13 LV-1013 Riga Läti	Arcoxia	120 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Nimetus</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Leedu	Merck Sharp & Dohme UAB, Leedu Gelezinio Vilko 18A 01112 Vilnius Leedu	Aroxia	60 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Leedu	Merck Sharp & Dohme UAB, Leedu Gelezinio Vilko 18A 01112 Vilnius Leedu	Aroxia	90 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Leedu	Merck Sharp & Dohme UAB, Leedu Gelezinio Vilko 18A 01112 Vilnius Leedu	Aroxia	120 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Luksemburg	Merck Sharp&Dohme s.a. 1180, Chaussée de Waterloo B-1135 Bruxelles Belgia	Aroxia	60 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Luksemburg	Merck Sharp&Dohme s.a. 1180, Chaussée de Waterloo B-1135 Bruxelles Belgia	Aroxia	90 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Luksemburg	Merck Sharp&Dohme s.a. 1180, Chaussée de Waterloo B-1135 Bruxelles Belgia	Aroxia	120 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Luksemburg	Merck Sharp&Dohme s.a. 1180, Chaussée de Waterloo B-1135 Bruxelles Belgia	Ranacox	60 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Nimetus</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Luksemburg	Merck Sharp&Dohme s.a. 1180, Chaussée de Waterloo B-1135 Bruxelles Belgia	Ranacox	90 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Luksemburg	Merck Sharp&Dohme s.a. 1180, Chaussée de Waterloo B-1135 Bruxelles Belgia	Ranacox	120 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Malta	Merck Sharp & Dohme Limited Hertfordshire Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Ühendkuningriik	Arcoxia	60 mg	Tablett	Peroraalne
Malta	Merck Sharp & Dohme Limited Hertfordshire Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Ühendkuningriik	Arcoxia	90 mg	Tablett	Peroraalne
Malta	Merck Sharp & Dohme Limited Hertfordshire Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Ühendkuningriik	Arcoxia	120 mg	Tablett	Peroraalne
Holland	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holland	Arcoxia	60 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Nimetus</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Holland	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holland	Arcoxia	90 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Holland	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holland	Arcoxia	120 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Holland	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holland	Auxib	60 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Holland	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holland	Auxib	90 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Holland	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holland	Auxib	120 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Norra	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holland	Arcoxia	60 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Nimetus</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Norra	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holland	Arcoxia	90 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Norra	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holland	Arcoxia	120 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Poola	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Puławska 303 02-785 Warszawa Poola	Arcoxia	60 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Poola	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Puławska 303 02-785 Warszawa Poola	Arcoxia	90 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Poola	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Puławska 303 02-785 Warszawa Poola	Arcoxia	120 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda Quinta Da Fonte Edifício Vasco da Gama, n°19, Porto Salvo 2770-192 Paço d'Arcos Portugal	Arcoxia	60 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Nimetus</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda Quinta Da Fonte Edificio Vasco da Gama, n°19, Porto Salvo 2770-192 Paço d'Arcos Portugal	Arcoxia	90 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda Quinta Da Fonte Edificio Vasco da Gama, n°19, Porto Salvo 2770-192 Paço d'Arcos Portugal	Arcoxia	120 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Portugal	Bial-Portela & Ca., S.A. Av. Da Siderurgia Nacional 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugal	Exxiv	60 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Portugal	Bial-Portela & Ca., S.A. Av. Da Siderurgia Nacional 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugal	Exxiv	90 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Portugal	Bial-Portela & Ca., S.A. Av. Da Siderurgia Nacional 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugal	Exxiv	120 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Portugal	Farmacox-Companhia Farmacêutica, Lda. Turox Quinta Da Fonte Edificio Vasco da Gama, n°19, Porto Salvo 2770-192 Paço d'Arcos Portugal		60 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Nimetus</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Portugal	Farmacox-Companhia Farmacêutica, Lda. Turox Quinta Da Fonte Edificio Vasco da Gama, n°19, Porto Salvo 2770-192 Paço d'Arcos Portugal		90 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Portugal	Farmacox-Companhia Farmacêutica, Lda. Turox Quinta Da Fonte Edificio Vasco da Gama, n°19, Porto Salvo 2770-192 Paço d'Arcos Portugal		120 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Slovakkia	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holland	Arcoxia	60 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Slovakkia	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holland	Arcoxia	90 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Slovakkia	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holland	Arcoxia	120 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Nimetus</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Sloveenia	Merck sharp & Dohme Ltd. Šmartinska cesta 140 SI-1000 Ljubljana Sloveenia	Arcoxia	60 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Sloveenia	Merck sharp & Dohme Ltd. Šmartinska cesta 140 SI-1000 Ljubljana Sloveenia	Arcoxia	90 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Sloveenia	Merck sharp & Dohme Ltd. Šmartinska cesta 140 SI-1000 Ljubljana Sloveenia	Arcoxia	120 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Hispaania	Merck Sharp & Dohme de España S.A. Josefa Valcárcel 38 Madrid 28027 HISPAANIA	Arcoxia	60 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Hispaania	Merck Sharp & Dohme de España S.A. Josefa Valcárcel 38 Madrid 28027 HISPAANIA	Arcoxia	90 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Hispaania	Merck Sharp & Dohme de España S.A. Josefa Valcárcel 38 Madrid 28027 HISPAANIA	Arcoxia	120 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Hispaania	Laboratorios Abelló S.A. Josefa Valcárcel 38 Madrid 28027 HISPAANIA	Exxiv	60 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Nimetus</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Hispaania	Laboratorios Abelló S.A. Josefa Valcárcel 38 Madrid 28027 HISPAANIA	Exxiv	90 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Hispaania	Laboratorios Abelló S.A. Josefa Valcárcel 38 Madrid 28027 HISPAANIA	Exxiv	120 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Rootsi	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holland	Arcoxia	60 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Rootsi	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holland	Arcoxia	90 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Rootsi	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holland	Arcoxia	120 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Rootsi	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holland	Turox	60 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Nimetus</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Rootsi	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holland	Turox	90 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Rootsi	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holland	Turox	120 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Ühendkuningriik	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Ühendkuningriik	Arcoxia	60 mg	Tablett	Peroraalne
Ühendkuningriik	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Ühendkuningriik	Arcoxia	90 mg	Tablett	Peroraalne
Ühendkuningriik	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Ühendkuningriik	Arcoxia	120 mg	Tablett	Peroraalne
Ühendkuningriik	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Ühendkuningriik	Auxib	60 mg	Tablett	Peroraalne

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Nimetus</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Ühendkuningriik	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Ühendkuningriik	Auxib	90 mg	Tablett	Peroraalne
Ühendkuningriik	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Ühendkuningriik	Auxib	120 mg	Tablett	Peroraalne
Ühendkuningriik	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Ühendkuningriik	Exxiv	60 mg	Tablett	Peroraalne
Ühendkuningriik	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Ühendkuningriik	Exxiv	90 mg	Tablett	Peroraalne
Ühendkuningriik	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Ühendkuningriik	Exxiv	120 mg	Tablett	Peroraalne
Ühendkuningriik	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Ühendkuningriik	Turox	60 mg	Tablett	Peroraalne

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Nimetus</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Ühendkuningriik	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Ühendkuningriik	Turox	90 mg	Tablett	Peroraalne
Ühendkuningriik	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Ühendkuningriik	Turox	120 mg	Tablett	Peroraalne

LISA II

**EUROOPA RAVIAMETI POOLT ESITATUD TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTTE MUUTMISE ALUSED**

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED MÜÜGILOA MUUTMISEKS

2004. aasta septembris teatas rofekoksiibi (selektiivne Cox-2 inhibiitor) müügiloa hoidja Euroopa Ravimiametile (EMA-le), et uue kliinilise uuringu (APPROVe) andmetest rofekoksiibi kohta on ilmnunud trombootiliste kardiovaskulaarsete juhtude risk. Nende andmete tulemusena kõrvaldas müügiloa hoidja Vioxx'i (rofekoksiib) 30. septembril 2004 müügilt kogu maailmas ning tõstas küsimus teiste Cox-2 inhibiitorite kardiovaskulaarse ohutuse kohta.

Pärast arutelusid inimtervishoiu kasutatavate ravimite komitee 2004. aasta oktoobri plenaaristungil soovitas Euroopa Komisjon rakendada sellele rahvatervise probleemile kardiovaskulaarse ohutuse kõigi aspektide osas, sealhulgas trombootilised nähud ning südame- ja neeruhäired, ühenduse esildiste säätet vastavalt direktiivi 2001/83/EÜ artiklile 31 koos muudatustega, mis puudutavad mittetsentraalses korras müügiloa saanud ravimeid, mis sisaldavad tselekoksiibi, etorikoksiibi ja lumirakoksiibi, ning läbivaatamiskorda vastavalt nõukogu määruse (EMÜ) nr 2309/93 artiklile 18 koos muudatustega, mis puudutavad tsentraalses korras müügiloa saanud ravimeid, mis sisaldavad tselekoksiibi (Onsenal), parekoksiibi (Dynastat/Rayzon) ja valdekoksiibi (Bextra/Valdyn), mis algatati 2004. aasta novembris.

Inimtervishoiu kasutatavate ravimite komitee 2005. aasta veebruari koosolekul toimus arutelu kardiovaskulaarse ohutuse teemal. Inimtervishoiu kasutatavate ravimite komitee leidis, et kardiovaskulaarset ohutust silmas pidades on vajalik kehtestada kiireloomuline ohutuspiirang, lisades uued vastunäidustused ravimi omaduste kokkuvõttesse ja tõsta tugevamalt esile selles sisalduvaid hoiatusi ja teavet kõrvaltoimete osas. See kiireloomuline ohutuspiirang algatati 16. veebruaril 2005 ja vormistati lõplikult 17. veebruaril 2005.

7. aprillil 2005 palusid USA Toidu- ja Ravimiamet (FDA) ja EMA Pfizeril Bextra (valdekoksiib) turult vabatahtlikult kõrvaldada ning Pfizer nõustus peatama Bextra müügi ja turustamise kogu maailmas kuni seoses andmetega raskete nahareaktsioonide esinemisest algatunud ravimi kasulikkuse ja riski ebasoodsat suhet puudutavate arutelude lõppemiseni.

20. aprilli 2005 ärakuulamisel esitas Pfizer andmed raskete nahareaktsioonide kohta seoses valdekoksiibiga.

Pärast Euroopa Komisjoni taotlust laiendati ravimiklassi käimasoleva läbivaatuse ulatust lisaks kardiovaskulaarse ohutuse aspektidele ka raskete nahareaktsioonide hindamisele.

Ajavahemikul 2004. aasta novembrist 2005. aasta juunini andis müügiloa hoidja inimtervishoiu kasutatavate ravimite komiteele suuliselt selgitusi etorikoksiibi kardiovaskulaarse ja nahaohutuse aspektide kohta 18. jaanuaril ja 15. veebruaril 2005.

23. juunil 2005 jõudis inimtervishoiu kasutatavate ravimite komitee alljärgnevale järeldusele.

- Olles hinnanud:
 - kliinilise uuringu APPROVe tulemusena rofekoksiibi kohta esitatud uusi andmeid, mis näitavad trombootiliste kardiovaskulaarsete juhtude riski;
 - uuringu APC (adenoomi ennetamine tselekoksiibi abil) tulemusena tselekoksiibi kohta esitatud andmeid, mis näitasid annusega seotud raskete kardiovaskulaarsete juhtude riski suurenemist;
 - uuringute CABG (koronaararteri šuntimine) ja CABG II tulemusena valdekoksiibi ja parekoksiibi kohta esitatud andmeid, mis näitavad raskete kardiovaskulaarsete trombooside nähtude suuremat sagedust parekoksiibi/valdekoksiibiga ravitud patsientide rühmas võrreldes nendega, kellele manustati platseebot;
 - uuringu EDGE tulemusena etorikoksiibi kohta esitatud andmeid ja muude kliiniliste uuringute ühendatud analüüsitulemusi, mis viitavad suuremale tromboosi riskile kui naprokseeni puhul;

- uuringu Target tulemusena lumirakoksiibi kohta esitatud andmeid, mis viitavad tromboosinähtude (eriti südamelihase infarkti) sageduse kergele tõusule võrreldes naprokseeniga,

on ilmne, et kõik kättesaadavad andmed näitavad kogu Cox-2 inhibiitorite klassi puhul kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete riski suurenemist, ning komitee leidis, et ravimi kasutamise kestuse ja annuse ning kardiovaskulaarse reaktsiooni tekkimise tõenäosuse vahel on olemas seos.

- Pärast raskeid nahareaktsioone käsitlevate andmete hindamist seostatakse etorikoksiibi suhteliselt harva esinevate raskete nahareaktsioonidega. Samas tuginevad praegused hinnangud piiratud andmetele ning reaktsioonidest teatamata jätmise määra pole võimalik kvantitatiivselt kindlaks teha.

Inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee kinnitas muutused, mis olid tooteinfosse sisse viidud juba mais 2005 veebruarikuise ohutuspiirangu alusel vastu võetud II tüüpi muudatuse kaudu, ning taotles edasiste muutuste tegemist.

Kardiovaskulaarseid juhte puudutavad tooteinfo muudatused on lühidalt järgmised:

- lisada märge, et selektiivse Cox-2 inhibiitori väljakirjutamise otsuses tuleks lähtuda konkreetse patsiendi üldriskide hinnangust;
- lisada märge, et ravimi ordineerija peaks määrama väikseima efektiivse annuse võimalikult lühikeseks perioodiks ning et vajadust valuvaigisti järele tuleks sagedasti ümber hinnata;
- lisada vastunäidustused *diagnoositud südame isheemiatõbi ja/või südame-veresoonkonna haigus ning perifeersete arterite haigus*;
- lisada hoiatus, et kliinilised uuringud viitavad sellele, et selektiivsed Cox-2 inhibiitorid võivad olla rohkem seotud trombootiliste juhtude riskiga (eriti müokardi infarkti ja ajuhalvatuse riskiga), võrreldes platseebo ja mõningate mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega;
- lisada hoiatus südamehaiguse riskiteguritega, näiteks hüpertensiooni, hüperlipideemiat (kõrge kolesteroolitase), diabeeti põdevatele ja/või suitsetavatele patsientidele;
- lisada hoiatus ravimi ordineerijatele, et nad kaaluksid ravi katkestamist, kui mõne mainitud elundisüsteemi talitus patsiendil ravi käigus halveneb;
- lisada hoiatus ravimi ordineerijatele hüpertensiooni osas, märkides ära, et ravi käigus etorikoksiibiga tuleb vererõhku pidevalt kontrollida; kui vererõhk tõuseb märkimisväärselt, tuleb kaaluda alternatiivravi;
- lisada hoiatus ravimi ordineerijatele kutsumaks neid üles suhtuma ettevaatusega mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite väljakirjutamisse kombinatsioonis ACE inhibiitoritega või angiotensiin-II retseptorite antagonistidega.

Nahareaktsioone puudutavad tooteinfo muudatused on lühidalt järgmised:

- lisada hoiatus, et nahareaktsioonid algavad enamikul juhtudel esimesel ravikuul;
- lisada hoiatus patsientidele, kellel on varem esinenud ravimite suhtes allergiat;
- karmistada hoiatust selleks, et esile tõsta, et Cox-2 inhibiitoritega on nüüdseks esinenud fataalseid raskeid nahareaktsioone;
- lisada ravi katkestamiseks alust andvate nahareaktsioonide esimeste tundemärkide üksikasjalikum kirjeldus.

MÜÜGILOA MUUTMISE ALUSED

Arvestades, et inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee

- on arvamusel, et etorikoksiibi sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe on kokkulepitud näidustuste puhul jätkuvalt soodne ning arvestades muutusi ravimi omaduste kokkuvõttes (lisatud inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee arvamuse lisana III) tuleks müügiload säilitada,
- otsustas, et kardiovaskulaarset ohutust ja raskeid nahareaktsioone tuleks pidevalt hoolikalt jälgida ja hinnata,
- soovitas rakendada etorikoksiibi ohutuse edasiseks täiendavaks uurimiseks järelmeetmeid.

LISA III

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

Märkus: Käesolev ravimi omaduste kokkuvõte (SPC) moodustas vastavalt artiklile 31 etorikoksiibi sisaldavaid ravimeid puudutava esildise kohta tehtud komisjoni otsuse lisa. See tekst kehtis sel ajal.

Peale komisjoni otsust ajakohastavad liikmesriikide pädevad ametivõimud vajadusel toote informatsiooni. Seega ei pruugi käesolev ravimi omaduste kokkuvõte (SPC) tingimata kajastada praegust teksti.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

<VÄLJAMÕELDUD NIMETUS (vt Lisa I)> 60 mg õhukese polümeerikilega kaetud tabletid
<VÄLJAMÕELDUD NIMETUS (vt Lisa I)> 90 mg õhukese polümeerikilega kaetud tabletid
<VÄLJAMÕELDUD NIMETUS (vt Lisa I)> 120 mg õhukese polümeerikilega kaetud tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Õhukese polümeerikilega kaetud tablett sisaldab 60 mg, 90 mg või 120 mg etorikoksiibi.

INN. Etoricoxibum

Abiained vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikilega kaetud tablett.

60 mg: rohelised õunakujulised kaksikkumerad tabletid, mille ühel küljel on „447“ ja teisel „MSD“.

90 mg: valged õunakujulised kaksikkumerad tabletid, mille ühel küljel on „454“ ja teisel „MSD“.

120 mg: kahvatuohelised õunakujulised kaksikkumerad tabletid, mille ühel küljel on „541“ ja teisel „MSD“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

<VÄLJAMÕELDUD NIMETUS> on näidustatud osteoartriidi, reumatoidartriidi ning ägeda podagrahooga seotud valu ja põletikunähtude sümptomaatiliseks raviks.

Selektiivse COX-2 inhibiitori väljakirjutamise üle otsustades tuleb hinnata patsiendi kõiki riskifaktoreid (vt lõigud 4.3, 4.4).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

<VÄLJAMÕELDUD NIMETUS>’t manustatakse suu kaudu. Ravimit võib manustada söögiaegadest sõltumatult. Ravimi toime võib saabuda kiiremini tühja kõhuga manustamisel. Kiire sümptomaatilise toime vajadusel tuleb seda arvestada.

Osteoartriit

Soovitav annus on 60 mg üks kord ööpäevas.

Reumatoidartriit

Soovitav annus on 90 mg üks kord ööpäevas.

Äge podagrahoog

Soovitav annus on 120 mg üks kord ööpäevas. Etorikoksiibi 120 mg tohib kasutada ainult ägeda valu perioodil. Ägeda podagrahooga ravi kliinilistes uuringutes manustati etorikoksiibi 8 päeva.

Soovitavust suuremate annuste kasutamisel ei ole ühegi näidustuse puhul demonstreeritud toime tugevnemist või ei ole seda uuritud. Seetõttu on iga näidustuse juures toodud annus maksimaalne soovitatav annus.

Osteoartriidi raviks kasutatav annus ei tohi olla suurem kui 60 mg ööpäevas.

Reumatoidartriidi raviks kasutatav annus ei tohi olla suurem kui 90 mg ööpäevas.
Ägeda podagrahoo raviks kasutatav annus ei tohi olla suurem kui 120 mg ööpäevas, maksimaalne ravi kestus 8 ööpäeva.

Kuna etorikoksiibist tingitud kardiovaskulaarsed riskid võivad olla suuremad kõrgema annuse ja pikema ravi puhul, tuleb kasutada väikseimat toimivat päevaannust võimalikult lühikest aega. Patsiendi sümptomaatilise ravi vajadust ning ravivastust tuleb regulaarselt hinnata, eriti osteoartrroosiga patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.8 ja 5.1).

Eakad. Eakatel patsientidel ei ole vaja annust muuta.

Maksapuudulikkus. Kergekujulise maksapuudulikkusega patsientidel (Child-Pugh skoor 5...6) ei tohi ületada annust 60 mg üks kord ööpäevas. Keskmise raskusega maksapuudulikkuse korral (Child-Pugh skoor 7...9) on maksimaalne soovitatav annus 60 mg *ülepäeviti*.

Mõõduka maksapuudulikkusega patsientide kliiniline ravikogemus on vähene, mistõttu peab olema ettevaatlik. Raskekujulise maksapuudulikkusega patsientide (Child-Pugh skoor ≥ 10) kohta kliinilised andmed puuduvad, seetõttu on ravimi kasutamine nendel patsientidel vastunäidustatud (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

Neerupuudulikkus. Patsientidel kreatiniini kliirensiga ≥ 30 ml/min ei ole vaja annust korrigeerida (vt lõik 5.2). Etorikoksiibi kasutamine on vastunäidustatud patsientidel kreatiniini kliirensiga < 30 ml/min (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Lapsed. Etorikoksiibi kasutamine on vastunäidustatud lastel ja alla 16-aastastel noorukitel.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.

Peptilise haavandi või seedetrakti verejooksu esinemine.

Patsiendid, kellel on atsetüülsalitsüülhappe või teiste mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite, sh COX-2 (tsüklooksügenaas-2) inhibiitorite manustamise järgselt tekkinud bronhospasm, äge nohu, ninapolüübid, angioneurootiline turse, nõgestõbi või allergilist tüüpi reaktsioonid.

Rasedus ja imetamine (vt lõigud 4.6 ja 5.3).

Rasked maksafunktsiooni häired (seerumi albumiin < 25 g/l või Child-Pugh skoor ≥ 10).

Kreatiniini kliirens < 30 ml/min.

Lapsed ja alla 16-aastased noorukid.

Põletikuline soolehaigus.

Südame paispuudulikkus (NYHA II-IV).

Hüpertensiooniga patsiendid, kelle vererõhk ei ole raviga hästi kontrollitud.

Südame isheemiatõbi, perifeesete arterite haigus ja/või tserebrovaskulaarne haigus.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Toime seedetraktile

Etorikoksiibiga ravitud patsientidel on tekkinud seedetrakti ülaosa komplikatsioonid (perforatsioonid, haavandid või verejooksud), millest mõned on lõppenud surmaga.

Ettevaatusega tuleb ravida patsiente, kellel on suurim oht MSPVAdest tingitud seedetrakti komplikatsiooni tekkeks: eakad inimesed, samaaegselt mõnda teist MSPVA-d või atsetüülsalitsüülhapet kasutavad patsiendid või patsiendid, kellel on anamneesis seedetrakti haigus, näiteks haavand või seedetrakti verejooks.

Seedetrakti kõrvaltoimete (seedetrakti haavandi või teiste seedetrakti tüsistuste) tekke risk suureneb veelgi etorikoksiibi kasutamisel koos atsetüülsalitsüülhappega (isegi väikeste annuste puhul). Pikaajalistes kliinilistes uuringutes ei ole tõestatud olulist erinevust seedetrakti ohutuse osas selektiivsete COX-2 inhibiitorite + atsetüülsalitsüülhappe koosmanustamise ja MSPVAde + atsetüülsalitsüülhappe koosmanustamise vahel (vt lõik 5.1).

Kardiovaskulaarsed toimed

Kliinilised uuringud viitavad, et COX-2 selektiivsete inhibiitorite ravimrühm võib olla seotud trombootiliste kõrvaltoimete (eriti müokardiinfarkti ja insuldi) riskiga võrreldes platseebo ja mõnede MSPVA-dega. Kuna etorikoksiibist tingitud kardiovaskulaarsed riskid võivad olla suuremad kõrgema annuse ja pikema ravi puhul, tuleb kasutada väikseimat toimivat päevaannust võimalikult lühikest aega. Patsiendi sümptomaatilise ravi vajadust ning ravivastust tuleb regulaarselt hinnata, eriti osteoartroosiga patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.8 ja 5.1).

Etorikoksiibravi määramist tuleb hoolikalt kaaluda neil patsientidel, kel esinevad kardiovaskulaarsete sündmuste olulised riskifaktorid (nt hüpertensioon, hüperlipideemia, suhkurtõbi, suitsetamine) (vt lõik 5.1).

COX-2 selektiivsed inhibiitorid ei asenda kardiovaskulaarse trombemboolilise haiguse profülaktika eesmärgil kasutatavat atsetüülsalitsüülhapet, kuna neil puudub toime trombotsüütidele. Seetõttu ei tohi antitrombootilist ravi katkestada (vt lõigud 4.5 ja 5.1.)

Toime neerudele

Renaalsetel prostaglandiinidel võib olla neeruperfusiooni säilitamisel kompensatoorne roll. Seetõttu võib etorikoksiibi manustamine neeruperfusiooni häirete korral põhjustada prostaglandiinide moodustumise vähenemist ning sekundaarselt halvendada neerude verevarustust ja funktsiooni. Viimase tekkerisk on suurem eelneva väljendunud neerufunktsiooni häire, dekompenseeritud südamepuudulikkuse või maksatsirroosiga patsientidel. Neil patsientidel tuleb ravi ajal jälgida neerufunktsiooni näitajaid.

Vedelikupeetus, tursed ja hüpertensioon

Nagu teistegi prostaglandiinide sünteesi inhibiitorite ravimite puhul, on etorikoksiibi kasutataval patsientidel täheldatud vedelikupeetust, turseid ja hüpertensiooni. Tähelepanelik peab olema nende patsientide ravimisel, kellel on anamneesis südamepuudulikkus, vasaku vatsakese düsfunktsioon või hüpertensioon ning samuti olemasolevate, muul põhjusel tekkinud tursetega patsientide puhul. Kui patsientidel sümptomid süvenevad, tuleb rakendada vajalikke abinõusid, sealhulgas kaaluda etorikoksiibravi lõpetamist.

Etorikoksiibi, eriti suurtes annustes, seostatakse sagedamini esineva ja raskema hüpertensiooniga kui mõnesid teisi MSPVA-sid ja selektiivseid COX-2 inhibiitoreid. Seetõttu tuleb etorikoksiibi ravi ajal pöörata erilist tähelepanu vererõhu jälgimisele. Kui vererõhk tõuseb olulisel määral, tuleks kaaluda teist ravi.

Toime maksale

Kliinilistes uuringutes täheldatialaniinaminotransferaasi (ALAT) ja/või aspartaataminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse suurenemist (umbes kolm või enam korda normväärtuse ülempiirist) umbes 1% patsientidest, keda raviti kuni ühe aasta jooksul etorikoksiibiga 60 ja 90 mg päevas.

Maksafunktsiooni näitajaid tuleb pidevalt kontrollida patsientidel, kellel esinevad maksakahjustusele viitavad haigusnähud ja sümptomid või kellel on leitud kõrvalekaldeid maksafunktsiooni testides. Maksapuudulikkuse sümptomite või püsivalt normist kõrgemate maksafunktsiooni näitajate (vähemalt kolm korda kõrgemad normväärtuse ülempiirist) puhul tuleb ravi etorikoksiibiga katkestada.

Üldine

Kui patsientidel ravi ajal mõne ülal nimetatud organsüsteemi funktsioonid halvenevad, siis tuleb kasutusele võtta sobivad meetmed ning kaaluda etorikoksiibi ravi lõpetamist. Etorikoksiibi kasutamine eakatel ning neeru-, maksa- või südamefunktsiooni häiretega patsientidel vajab meditsiinilist järelevalvet.

Dehüdratsiooniga haigetel peab ravi alustamisel etorikoksiibiga olema ettevaatlik. Enne ravi alustamist soovitatakse haigetel rehüdreerida.

Turustamisjärgsel jälgimisel on MSPVAd ja mõnede COX-2 selektiivsete inhibiitorite kasutamise seoses kirjeldatud väga harva raskekujulisi nahareaktsioone, milledest mõned lõppesid surmaga, sealhulgas eksfoliativset dermatiiti, Stevens-Johnsoni sündroomi ja toksilist epidermaalnekrolüüsi (vt lõik 4.8). Patsientidel on nende reaktsioonide tekkerisk kõige suurem ravikuuri alguses. Enamuse juhtudest on reaktsioon alanud ravi esimesel kuul. Etorikoksiibi kasutataval patsientidel on kirjeldatud tõsiseid ülitundlikkusreaktsioone (nagu nt anafülaksia ja angioödeem) (vt lõik 4.8). Patsientidel, kellel on varem esinenud allergiat mõne ravimi suhtes, on mõningaid COX-2 selektiivseid inhibiitoreid seostatud suurenenud nahareaktsioonide tekkeriskiga. Esimeste nahalööbe, limaskesta kahjustuste või ükskõik milliste teiste ülitundlikkusnähtude ilmnemisel tuleb etorikoksiibravi katkestada.

Etorikoksiib võib varjata palavikku ja teisi põletikunähtusid.

Etorikoksiibi tuleb ettevaatusega kasutada koos varfariini või teiste suukaudsete antikoagulantidega (vt lõik 4.5).

Nagu ka teisi COX-2/prostaglandiinide sünteesi inhibeerivaid ravimeid, ei soovitata etorikoksiibi kasutamist rasedust planeerivatele naistele (vt lõigud 4.6, 5.1 ja 5.3).

<VÄLJAMÕELDUD NIMETUS> tabletid sisaldavad laktoosi. Seda ravimit ei tohi kasutada patsiendid, kellel esineb harvaesinev pärilik galaktoosi talumatus, Lapp'i laktaasidefitsiit või glükoosi-galaktoosi imendumishäire.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakodünaamilised koostoimed

Suukaudsed antikoagulandid. Pikaajalisel stabiliseerunud varfariinravigil olnud patsientidele 120 mg etorikoksiibi manustamisel pikenes protrombiiniaja INR (*International Normalized Ratio*) umbes 13%. Seetõttu tuleb suukaudseid antikoagulante saavatel patsientidel etorikoksiibiga ravi alustamisel või selle annuse muutmisel (eriti esimestel ravipäevadel) sageli määrata ja jälgida protrombiiniaja INRi (vt lõik 4.4).

Diureetikumid, AKE inhibiitorid ja angiotensiin II antagonistid (AIIA). MSPVAd võivad vähendada diureetikumide ja teiste antihüpertensiivsete ravimite toimet. Mõnel neerufunktsiooni langusega patsiendil (nt dehüdratsiooniga patsiendid või neerufunktsiooni häiretega eakad patsiendid) võib AKE inhibiitori või AIIA ja tsüklooksügenaasi pärssivate ravimite koosmanustamise tagajärjel neerufunktsioon veelgi halveneda (sealhulgas on võimalik ägeda neerupuudulikkuse tekkimine), mis on tavaliselt pöörduv. <VÄLJAMÕELDUD NIMETUS> kasutamisel koos AKE inhibiitorite või

AIIAdega tuleb nende koostoimete võimalusega arvestada. Seetõttu tuleb sellist kombinatsiooni manustada ettevaatusega, eriti vanuritele. Patsiendid peavad olema asjakohaselt hüdreeritud ja tuleb kaaluda neerufunktsiooni jälgimist pärast samaaegse ravi alustamist ning edaspidi perioodiliselt.

Atsetüülsalitsüülhape. Tervetel katsealustel teostatud uuringus puudus 120 mg etorikoksiibil püsikontsentratsiooni tingimustes toime atsetüülsalitsüülhappe (81 mg üks kord ööpäevas) tromboosivastasele toimele. Etorikoksiibi võib kasutada samaaegselt koos atsetüülsalitsüülhappe madalate annustega, mida kasutatakse kardiovaskulaarseks profülaktikaks. Samas võib madalas annuses atsetüülsalitsüülhappe ja etorikoksiibi koosmanustamisel seedetrakti haavandite või muude komplikatsioonide esinemissagedus olla suurem kui ainult etorikoksiibi kasutades. Etorikoksiibi ei soovitata kasutada koos kardiovaskulaarseks profülaktikaks tarvitavatest annustest suuremate atsetüülsalitsüülhappe annustega või teiste MSPVAdega samaaegselt. (Vt lõigud 5.1 ja 4.4.)

Tsüklosporiin ja takrolimus. Kuigi nende ravimite koostoimet etorikoksiibiga ei ole uuritud, võib tsüklosporiini või takrolimuse manustamine koos MSPVAdega suurendada esimeste nefrotoksilist toimet. Etorikoksiibi kasutamisel koos kummagi nimetatud ravimiga tuleb kontrollida neerufunktsiooni.

Farmakokineetilised koostoimed

Etorikoksiibi toime teiste ravimite farmakokineetikale

Liitium. MSPVA-d vähendavad liitiumi eritumist neerude kaudu, mille tagajärjel suureneb liitiumi plasmakontsentratsioon. Vajadusel tuleb hoolikalt jälgida vere liitiumisisaldust ja korrigeerida liitiumi annust kombineeritud ravi ajal või MSPVA ärajätmisel.

Metotreksaat. Etorikoksiibi 60, 90 või 120 mg toimet hinnati kahes uuringus, kus seda manustati üks kord päevas seitsme päeva jooksul patsientidele, kes said reumatoidartriidi raviks üks kord nädalas metotreksaati annustes 7,5...20 mg. Etorikoksiibi 60 ja 90 mg-l puudus toime metotreksaadi plasmakontsentratsioonile või renaalsele kliirensile. Ühes uuringus puudus ka etorikoksiibi 120 mg-l toime metotreksaadi plasmakontsentratsioonile või renaalsele kliirensile. Teises uuringus suurenes etorikoksiib 120 mg kasutamisel metotreksaadi plasmakontsentratsioon keskmiselt 28%, samas vähenes metotreksaadi renaalne kliirens 13%. Etorikoksiibi ja metotreksaadi koosmanustamisel tuleb patsiente jälgida metotreksaadiga seotud toksilisuse suhtes.

Suukaudsed rasestumisvastased vahendid. 60 mg etorikoksiibi manustamine 21 päeva jooksul samaaegselt suukaudse rasestumisvastase vahendiga, mis sisaldas 35 µg etinüülöstradiooli ja 0,5...1 mg noretindrooni, suurendas etinüülöstradiooli püsikontsentratsiooni kontsentratsioonikõvera alust pindala (AUC_{0-24h}) 37%. Etorikoksiibi 120 mg manustamisel 21 päeva jooksul koos sama suukaudse rasestumisvastase tabletiga, kas koos või 12-tunnise vahega, suurendas etinüülöstradiooli püsikontsentratsiooni kontsentratsioonikõvera alust pindala (AUC_{0-24h}) 50...60%. Sobiva suukaudse kontratseptiivi valimisel etorikoksiibravi ajal tuleb arvestada sellise etinüülöstradiooli kontsentratsiooni suurenemisega. Etinüülöstradiooli kontsentratsiooni suurenemine võib kaasa tuua suukaudsete rasestumisvastaste vahenditega seotud kõrvaltoimete (nt venoosne trombemboolia riskigrupi naistel) esinemissageduse suurenemise.

Hormoonasendusravi. 120 mg etorikoksiibi manustamisel 28 päeva jooksul koos hormoonasendusraviga, mis koosnes konjugeeritud östrogeenidest (0,625 mg Premarin), suurendas püsikontsentratsiooni AUC_{0-24h} konjugeerimata östroonil (41%), ekviliinil (76%) ja 17-β-östradioolil (22%). Etorikoksiibi kroonilise ravi soovitatud annuste (60 mg ja 90 mg) mõju ei ole uuritud. 120 mg etorikoksiibi mõjud (AUC_{0-24h}) nendele Premarin'i östrogeensetele komponentidele olid poole väiksemad, kui Premarin'i manustati üksi ja annust suurendati 0,625 mg-lt 1,25 mg-ni. Nende suurenemiste kliiniline tähtsus on teadmata ning Premarin'i suuremaid annuseid ei uuritud manustamisel koos etorikoksiibiga. Nende östrogeensete kontsentratsioonide suurenemist tuleb arvestada, kui valitakse menopausijärgset hormoonravi kasutamiseks koos etorikoksiibiga, sest östrogeeni mõju suurenemine võib suurendada hormoonasendusraviga seonduvate kõrvaltoimete tekkeriski.

Prednisoon/prednisoloon. Koostoimeuringutes puudus etorikoksiibil kliiniliselt oluline toime prednisooni/prednisolooni farmakokineetikale.

Digoksiin. 120 mg etorikoksiibi manustamine üks kord ööpäevas tervetele vabatahtlikele 10 päeva jooksul ei muutnud püsikontsentratsiooni tingimustes digoksiini kontsentratsioonikõvera alust pindala (AUC_{0-24h}) ega eritumist neerude kaudu. Täheledata digoksiini maksimaalse plasmakontsentratsiooni suurenemist (ligikaudu 33%). See tõus ei ole enamike patsientide puhul üldiselt oluline. Ent seda tuleb arvesse võtta etorikoksiibi ja digoksiini samaaegselt kasutavate patsientide puhul, kellel on kõrge risk digoksiinimürgistuse tekkeks.

Etorikoksiibi toime sulfotransferaaside poolt metaboliseeritavatele ravimitele

Etorikoksiib on inimese sulfotransferaaside (eriti SULT1E1) aktiivsuse inhibiitor ning on näidatud, et ta suurendab etinüülöstradioli kontsentratsiooni seerumis. Kuna teadmised sulfotransferaaside toime kohta on hetkel piiratud ning nende kliinilist tähtsust paljude ravimite puhul veel uuritakse, peaks ettevaatlik olema etorikoksiibi manustamisel koos peamiselt inimese sulfotransferaaside poolt metaboliseeritavate ravimitega (nt suukaudne salbutamool ja minoksidiil).

Etorikoksiibi toime CYP isoensüümide poolt metaboliseeritavatele ravimitele

In vitro uuringute põhjal ei ole oodata tsütokroom P450 (CYP) isoensüümide 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 või 3A4 pärssimist etorikoksiibi toimel. Tervetel isikutel teostatud uuringus ei muutnud 120 mg etorikoksiibi manustamine päevas maksa CYP3A4 aktiivsust, mida hinnati erütromütsiini hingamistesti põhjal.

Teiste ravimite toime etorikoksiibi farmakokineetikale

Etorikoksiibi metabolism sõltub CYP ensüümidest. CYP3A4 soodustab etorikoksiibi metabolismi *in vivo*. *In vitro* uuringud näitavad, et CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 ja CYP2C19 võivad samuti katalüüsida põhilist metaboolset teed, kuid nende kvantitatiivset rolli ei ole *in vivo* uuritud.

Ketokonasool. Tugeval CYP3A4 inhibiitoril ketokonasoolil, mida manustati tervetele vabatahtlikele annuses 400 mg üks kord ööpäevas 11 päeva jooksul, ei olnud kliiniliselt olulist toimet 60 mg etorikoksiibi ühekordse annuse farmakokineetikale (AUC suurenes 43%).

Rifampitsiin. Etorikoksiibi manustamisel koos rifampitsiiniga, mis on tugev CYP ensüümide induktor, vähenes etorikoksiibi plasmakontsentratsioon 65%. Selle koostoime tulemusel võivad etorikoksiibi ja rifampitsiini samaaegsel kasutamisel haiguse sümptomid uuesti avalduda. Kuigi need andmed võivad tähendada etorikoksiibi annuse suurendamise vajadust, ei ole etorikoksiibi iga näidustuse puhul uuritud soovitatust suuremate annuste manustamist koos rifampitsiiniga, mistõttu seda ei soovitata (vt lõik 4.2).

Antatsiidid. Antatsiidid ei mõjuta etorikoksiibi farmakokineetikat kliiniliselt olulisel määral.

4.6 Rasedus ja imetamine

Rasedus

Etorikoksiibi, nagu ka teisi COX-2 inhibeervaid ravimeid, ei soovitata rasedust planeerivatel naistel kasutada.

Etorikoksiibi kasutamise kohta raseduse ajal puuduvad kliinilised andmed. Loomkatsetes on ilmnunud reproduktsioonitoksilisus (vt lõik 5.3). Oht inimese raseduse puhul ei ole teada. Nagu teisedki prostaglandiinide sünteesi inhibeervaid ravimid, võib etorikoksiib põhjustada emaka inertsust ja arterioosjuha enneaegset sulgumist raseduse viimasel trimestril. Etorikoksiib on kogu raseduse vältel vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Kui naine ravi ajal rasestub, tuleb ravi etorikoksiibiga lõpetada.

Imetamine

Ravimi rinnapiima eritumise kohta inimesel andmed puuduvad. Imetavatel rottidel eritub etorikoksiib piima. Etorikoksiibi kasutavad naised ei tohi last rinnaga toita. (Vt lõigud 4.3 ja 5.3.)

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Etorikoksiibi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Patsiendid, kellel esineb etorikoksiibi kasutamise ajal peeringlust või uimasust, ei tohi autot juhtida ega masinatega töötada.

4.8 Kõrvaltoimed

Kliinilistes uuringutes on hinnatud <VÄLJAMÕELDUD NIMETUS> ohutust ligikaudu 4800 inimesel, sealhulgas umbes 3400-l osteoartriidi, reumatoidartriidi või kroonilise alaseljavaluga patsiendil (umbes 600 osteoartriidi või reumatoidartriidiga patsienti sai ravi ühe aasta jooksul või kauem).

Kliinilistes uuringutes oli kõrvaltoimete profiil sarnane osteoartriidi või reumatoidartriidiga patsientidel, keda raviti etorikoksiibiga ühe aasta jooksul või kauem.

Ägedate podagrahoogude kliinilises uuringus said patsiendid 120 mg etorikoksiibi üks kord päevas kaheksa päeva jooksul. Selles uuringus täheldatud kõrvaltoimed olid üldiselt sarnased nendega, mida kirjeldati kombineeritud osteoartriidi, reumatoidartriidi ja kroonilise alaseljavalu uuringutes.

Kliinilistes uuringutes kirjeldati järgmisi kõrvaltoimeid suurema esinemissagedusega kui platseebo puhul osteoartriidi, reumatoidartriidi või kroonilise alaseljavaluga patsientidel, kes said etorikoksiibi annuses 60 mg või 90 mg kuni 12 nädala jooksul, või on nendest kõrvaltoimetest teatatud pärast turule toomist:

(Väga sage (>1/10), sage (>1/100, <1/10), aeg-ajalt (>1/1000, <1/100), harv (>1/10000, <1/1000), väga harv (<1/10000, sealhulgas üksikjuhud))

Infektsioonid ja infestatsioonid:

Aeg-ajalt: gastroenteriit, ülemiste hingamisteede infektsioon, kuseteede infektsioon.

Immuunsüsteemi häired:

Väga harv: ülitundlikkusreaktsioonid, sh angioödeem, anafülaktilised/anafülaktoidsed reaktsioonid.

Ainevahetus- ja toitumishäired:

Sage: tursed/vedelikupeetus.

Aeg-ajalt: söögiisu suurenemine või vähenemine, kehakaalu suurenemine.

Psühhiaatrilised häired:

Aeg-ajalt: ärevus, depressioon, vaimse teravuse langus.

Väga harv: segiolek, hallutsinatsioonid.

Närvisüsteemi häired:

Sage: peeringlus, peavalu.

Aeg-ajalt: maitsehäire, unetus, paresteesia/hüpesteesia, somnolentsus.

Silma kahjustused:

Aeg-ajalt: ähmane nägemine.

Kõrva ja labürindi kahjustused:

Aeg-ajalt: tinnitus.

Südame häired:

Aeg-ajalt: südamepaispuudulikkus, mittespetsiifilised muutused EKG-s, müokardiinfarkt*.

Vaskulaarsed häired:

Sage: hüpertensioon.

Aeg-ajalt: näopunetus, tserebrovaskulaarne haigusjuht*.

Väga harv: hüpertensiivne kriis.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:

Aeg-ajalt: köha, hingeldus, ninaverejooks.

Väga harv: bronhospasm.

Seedetrakti häired:

Sage: seedetrakti häired (nt kõhuvalu, kõhupuhitus, kõrvetised), kõhulahtisus, düspepsia, ebamugavustunne ülakõhus, iiveldus.

Aeg-ajalt: pingetunne kõhus, happe refluks, sooletalitluse muutused, kõhukinnisus, suukuivus, seedetrakti haavand, ärritatud soole sündroom, ösofagiit, suudõne haavand, oksendamine.

Väga harv: peptilised haavandid, sh seedetrakti perforatsioon ja verejooks (peamiselt eakatel).

Maksa ja sapiteede häired:

Väga harv: hepatiit.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused:

Aeg-ajalt: verevalum, näoturse, sügelus, lööve.

Väga harv: urtikaaria, Stevens-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalnekrolüüs.

Lihaskoe, sidekoe ja luude kahjustused:

Aeg-ajalt: lihaskrambid/spasmid, lihas-skeleti valu/jäikus.

Neerude ja kuseteede häired:

Aeg-ajalt: proteiuria.

Väga harv: neerupuudulikkus, mis on ravi lõpetamise järgselt tavaliselt pöörduv (vt lõik 4.4).

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:

Sage: jõetus/väsimus, gripitaoline haigus.

Aeg-ajalt: valu rinnus.

Laboriuuringud:

Sage: maksaensüümide (ALAT, ASAT) aktiivsuse suurenemine.

Aeg-ajalt: vere urea sisalduse suurenemine, kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemine, hematokriti langus, hemoglobiini sisalduse vähenemine, hüperkaleemia, leukotsüütide ja trombotsüütide arvu vähenemine, seerumi kreatiniini sisalduse suurenemine, kusihappe sisalduse suurenemine.

Järgmisi raskeid kõrvaltoimeid on kirjeldatud seoses MSPVAde kasutamisega ja neid ei saa välistada etorikoksiibi puhul: nefrotoksilisus, sh interstitsiaalne nefriit ja nefrootiline sündroom; hepatotoksilisus, sh maksapuudulikkus, ikterus ja pankreatiit.

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes ei ole etorikoksiibi üleannustamist kirjeldatud.

* Platseebo ja võrdlusravimiga kontrollitud pikaajaliste kliiniliste uuringute analüüside põhjal on mõningaid COX-2 selektiivseid inhibiitoreid seostatud suurenenud riskiga tõsiste arteriaalsete trombootiliste kahjustuste, sealhulgas müokardiinfarkti ja ajuinsuldi tekkeks. Olemasolevate andmete põhjal ei ületa selliste haigusjuhtude absoluutse riski suurenemine aasta kohta tõenäoliselt 1% (aeg-ajalt).

Etorikoksiibi manustamisel kliinilistes uuringutes ühekordsetes kuni 500 mg annustes ja korduvates kuni 150 mg päevaannustes kuni 21 päeva jooksul ei ilmnenud olulist toksilisust.

Üleannustamise korral tuleb rakendada tavalisi meetmeid: imendumata ravim tuleb seedetraktist eemaldada, patsienti tuleb kliiniliselt jälgida ja vajadusel sümptomaatiliselt ravida.

Etorikoksiib ei ole hemodialüüsiv; ei ole teada, kas ravim on eemaldatav peritoneaaldialüüsi teel.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: mittesteroidsed põletiku- ja reumavastased ained, koksiibid;
ATC-kood: M01AH05

Etorikoksiib on mittesteroidne põletikuvastane aine (MSPVA), mis on terapeutiliste annuste juures suukaudselt toimiv selektiivne tsüklooksügenaas-2 (COX-2) inhibiitor.

Kliinilise farmakoloogia uuringutes inhibeeris <VÄLJAMÕELDUD NIMETUS> annustes kuni 150 mg ööpäevas annusest sõltuvalt COX-2, mõjutamata oluliselt COX-1 aktiivsust. Etorikoksiib ei pärssinud mao prostaglandiinide sünteesi ega mõjutanud trombotsüütide funktsiooni.

Tsüklooksügenaas vastutab prostaglandiinide sünteesi eest. On identifitseeritud kaks isovormi – COX-1 ja COX-2. COX-2 on ensüümi isovorm, mida indutseerivad põletikueelsed stiimulid ja mis vastutab valu-, põletiku- ja palavikumediaatorite sünteesi eest. COX-2 osaleb ka ovulatsiooni, implantatsiooni ja arterioosjuha sulgumise protsessis, neerufunktsiooni regulatsioonis ja kesknärvisüsteemi funktsioonides (palaviku induktsioon, valu tajumine ja kognitiivne funktsioon). Sellel võib olla roll ka haavaparanemises. COX-2 on inimesel leitud maohaavandeid ümbritsevast koest, kuid selle tähtsus haavaparanemises ei ole kindlaks tehtud.

Ligikaudu 3100 patsienti raviti etorikoksiibiga annuses 60 mg ööpäevas 12 nädalat või kauem. Märkatavat erinevust raskete trombootiliste kardiovaskulaarsete juhtumite esinemissageduse osas patsientidel, kes said etorikoksiibi annuses 60 mg, platseebot või mitte-naprokseen MSPVA-sid, ei täheldatud. Siiski oli nende juhtumite esinemissagedus suurem etorikoksiibi saanud patsientidel kui neil, kes said 500 mg naprokseeni 2 korda ööpäevas. Antitrombootilise toime erinevus mõnede COX-1 inhibiitivate MSPVAde ja COX-2 selektiivsete inhibiitorite vahel võib olla kliiniliselt oluline patsientidel, kellel on trombemboolsete juhtumite tekkerisk. COX-2 inhibiitorid vähendavad süsteemse (ja seeläbi võimalikult endoteliaalse) prostatsükliini moodustumist trombotsüütide tromboksaani mõjutamata. Nende leidude kliiniline tähtsus ei ole kindlaks tehtud.

Umbes 7100 osteoartroosiga patsiendil läbiviidud uuring võrdles 90 mg etorikoksiibi (1,5-kordne soovitatud osteoartroosi raviannus) ja 150 mg diklofenaki seedetrakti ravimtaluvust. Patsiente raviti keskmiselt 11 kuud. Uuringus oli lubatud kasutada magu kaitsvaid aineid ja väikeses annuses Aspirin'i. Mao-sooletrakti ja kardiovaskulaarset ohutust puudutav teave on kokkuvõetud allpool.

Mao-sooletrakti ravimtaluvus ja ohutustulemused. Võrreldes diklofenakiga seostati etorikoksiibi statistiliselt oluliselt vähem juhtudega, kus vastavalt varem kindlaksmääratud kombineeritud tulemusnäitajatele patsient katkestas ravi seoses kliiniliste mao-sooletrakti kõrvaltoimete ja maksafunktsiooni laboratoorsete testide kõrgenemisega. Ravi katkestamiseni viinud kliiniliste mao-sooletrakti haigusjuhtude esinemissagedus võrreldes diklofenakiga oli etorikoksiibil statistiliselt oluliselt väiksem (etorikoksiibil 7,1%, diklofenakil 9,1%). Kinnitatud ülaseedetrakti perforatsioonide, haavandumiste ja verejooksude esinemissagedus oli etorikoksiibil ja diklofenakil sama (1,11 haigusjuhtu 100 patsiendiaasta kohta).

Uuringus pandi tähele täiendavalt järgnevaid ohutuslaseid tulemusi:

Kardiovaskulaarne teave. Tõsiste trombootiliste haigusjuhtude sagedused olid: etorikoksiib 1,25 haigusjuhtu 100 patsiendiaasta kohta vs diklofenak 1,15 haigusjuhtu 100 patsiendiaasta kohta (suhteline risk 1,07; 95% CI: 0,65%; 1,74%). Müokardiinfarkti esinemissagedus oli etorikoksiibil ja diklofenakil vastavalt 0,68 vs 0,42 haigusjuhtu 100 patsiendiaasta kohta. Isheemilise ajuinsuldi esinemissagedus oli etorikoksiibil ja diklofenakil vastavalt 0,14 vs 0,23 haigusjuhtu 100 patsiendiaasta kohta.

Kardiorenaalsed haigusjuhud. Etorikoksiibiga ravitud patsientidel oli märkimisväärselt rohkem kõrvaltoimeid, mis olid seotud hüpertensiooniga (11,7% vs 5,9%) ja tursega (7,5% vs 5,9%). Hüpertensiooni tõttu oli rohkem ravi katkestamisi (2,3% vs 0,7%), mis oli ka statistiliselt oluline, kuid ravi katkestamiste sagedus turse tõttu oli sarnane (0,9% vs 0,7%). Etorikoksiibi puhul oli ka ilmne sagedasem südame paispuudulikkuse esinemine (0,4% vs 0,2%), kuid see erinevus ei olnud statistiliselt oluline.

Maksa kõrvaltoimed. Etorikoksiib põhjustas vähem ravi katkestamisi kui diklofenak (0,3% vs 5,2%) maksa kõrvaltoimete tagajärjel, mis olid enamuses põhjustatud maksafunktsiooni testide suurenenud tulemustest. Enamus diklofenaki saanute ravi katkestamist põhjustanud maksafunktsiooni testide suurenenud tulemustest olid 3 korda üle normväärtuse ülemise piiri.

Osteoartroosiga patsientidele etorikoksiibi 60 mg üks kord ööpäevas manustamisel vähenes oluliselt valu ja paranes patsiendi hinnang haigusele. Ravimi toimet täheldati juba teisel ravipäeval ja see jäi püsima kuni 52 nädala jooksul.

Reumatoidartriidiga patsientidele etorikoksiibi 90 mg üks kord ööpäevas manustamisel paranesid oluliselt valu, põletik ja liikuvus. Soodsad toimed püsisid 12-nädalaste raviperioodide vältel.

Ägeda podagrahooga patsientidel leevendas etorikoksiib 120 mg üks kord ööpäevas 8-päevase raviperioodi jooksul mõõdukalt ja tugevat liigesevalu ja põletikku võrreldavalt indometatsiiniga annuses 50 mg 3 korda ööpäevas. Valuvaigistav toime ilmnis juba 4 tundi pärast ravi alustamist.

Uuringutes, mille eesmärk oli kindlaks määrata etorikoksiibi toime algus, avaldus ravimi toime juba 24 minutit pärast manustamist.

Kahes 12-nädalases topeltpimedas endoskoopiauuringus oli seedetraktihaavandite kumulatiivne esinemissagedus oluliselt väiksem patsientidel, kes said raviks 120 mg etorikoksiibi üks kord ööpäevas, võrreldes patsientidega, kes said kas 500 mg naprokseeni 2 korda ööpäevas või 800 mg ibuprofeeni 3 korda ööpäevas. Etorikoksiibi puhul oli haavandite esinemissagedus suurem kui platseebogrupis.

Ligikaudu 4000-l osteoartroosi, reumatoidartriidi või kroonilise alaseljavaluga patsiendil teostatud 8 kliinilise uuringu kombineeritud analüüs hindas järgmiste sündmuste esinemissagedust: 1) ravi katkestamine seedetrakti ülemise osa sümptomite tõttu; 2) ravi katkestamine mistahes seedetrakti kõrvaltoime tõttu; 3) gastroprotektiivsete ravimite esmakordne kasutamine; 4) mistahes seedetraktile toimivate ravimite esmakordne kasutamine. Etorikoksiibi (60, 90 või 120 mg ööpäevas) saanud patsientidel oli nimetatud sündmuste risk ligikaudu 50% väiksem võrreldes patsientidega, kes said raviks 500 mg naprokseeni 2 korda päevas või 50 mg diklofenakki 3 korda päevas. Etorikoksiibi ja platseebo vahel puudusid statistiliselt olulised erinevused.

Randomiseeritud topeltpime platseebokontrollitud paralleelrühmaga uuring hindas etorikoksiibi (90 mg), tseleksiibi (200 mg kaks korda ööpäevas), naprokseeni (500 mg kaks korda ööpäevas) ja platseebo 15-päevase ravi mõju naatriumi väljutamisele uriiniga, vererõhule ja teistele neerufunktsiooni näitajatele 60...85-aastastel isikutel, kelle ööpäevane naatriumi kogus dieedis oli 200 mEq. 2-nädalase ravi vältel oli etorikoksiibil, tseleksiibil ja naprokseenil sarnane toime naatriumi väljutamisele uriiniga. Kõik aktiivsed võrdlusravimid võrreldes platseeboga tõstsid süstoolset vererõhku, kuid võrreldes tseleksiibi ja naprokseeniga seostati etorikoksiibi mõõduka vererõhu tõusuga 14. ravipäeval (süstoolse vererõhu keskmine muutus algväärtusest: etorikoksiib 7,7 mmHg, tseleksiib 2,4 mmHg, naprokseen 3,6 mmHg).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Suu kaudu manustatud etorikoksiib imendub seedetraktist hästi. Absoluutne biosaadavus on ligikaudu 100%. Püsikontsentratsiooni tingimustes saabub ravimi maksimaalne kontsentratsioon plasmas (geomeetriline keskmine $C_{\max}=3,6 \mu\text{g/ml}$) umbes 1 tund (T_{\max}) pärast 120 mg manustamist tühja kõhuga täiskasvanutele. Keskmine kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC_{0-24h}) oli $37,8 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Terapeutilise annusevahemiku piires on etorikoksiibil lineaarne farmakokineetika.

Ravimi manustamisel koos toiduga (rasvarikka einega) puudus toime etorikoksiibi imendunud kogusele pärast 120 mg annuse manustamist. Toit mõjutas imendumise kiirust, mille tulemuseks oli maksimaalse plasmakontsentratsiooni vähenemine 36% ja T_{\max} pikenemine 2 tunni võrra. Neid andmeid ei loeta kliiniliselt olulisteks. Kliinilistes uuringutes manustati etorikoksiibi söögiaegadest sõltumatult.

Jaotumine

Etorikoksiibi seonduvus plasmavalkudega kontsentratsioonivahemikus $0,05...5 \mu\text{g/ml}$ on umbes 92%. Jaotusruumala püsikontsentratsiooni tingimustes on inimestel umbes 120 l.

Rottidel ja küülikutel läbib etorikoksiib platsentaarbarjääri, rottidel ka hematoentsefaalbarjääri.

Metabolism

Etorikoksiib metaboliseerub ulatuslikult, <1% annusest eritub uriiniga muutumatul kujul. Põhilist metaboolset teed, mis viib 6'-hüdroksümetüül derivaadi moodustumiseni, katalüüsivad tsütokroom P450 süsteemi (CYP) ensüümid. CYP3A4 soodustab etorikoksiibi metabolismi *in vivo*. *In vitro* uuringud näitavad, et CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 ja CYP2C19 võivad samuti katalüüsida põhilist metaboolset teed, kuid nende kvantitatiivset rolli ei ole *in vivo* uuritud.

Inimesel on leitud viis metaboliiti. Etorikoksiibi põhimetaboliit 6'-karboksüülhappe derivaat moodustub 6'-hüdroksümetüül derivaadi edasise oksüdatsiooni käigus. Need põhimetaboliidid on kas inaktiivsed või nõrgad COX-2 inhibiitorid. Ükski metaboliit ei inhibeeriks COX-1.

Eliminatsioon

Pärast 25 mg radioaktiivselt märgistatud etorikoksiibiannuse ühekordset veenisisesest manustamist tervetele uuritavatele avastati 70% radioaktiivsusest uriinis ja 20% väljaheites, enamasti metaboliitidena. Alla 2% ravimist leiti muutumatul kujul.

Etorikoksiibi eliminatsioon toimub peaaegu täielikult metaboliseerumise teel, millele järgneb eritumine neerude kaudu. Etorikoksiibi püsikontsentratsioon plasmas saabub 7 päeva jooksul pärast 120 mg 1 kord päevas manustamist, kumulatsioonikoefitsient on ligikaudu 2, mis vastab umbes 22-tunnisele poolväärtusajale. Plasmakliirens pärast 25 mg annuse veenisisesest manustamist on umbes 50 ml/min.

Patsientide erigrupid

Eakad patsiendid. Eakatel (65-aastastel ja vanematel) ja noorematel patsientidel on ravimi farmakokineetika sarnane.

Sugu. Etorikoksiibi farmakokineetika on meestel ja naistel sarnane.

Maksapuudulikkus. Kergekujulise maksapuudulikkusega patsientidel (Child-Pugh skoor 5...6) oli 60 mg etorikoksiibi manustamise järgselt keskmine AUC umbes 16% kõrgem kui samas annuses ravi saanud tervetel uuritavatel. Keskmise raskusega maksapuudulikkuse korral (Child-Pugh skoor 7...9) oli 60 mg etorikoksiibi **ülepäeviti** manustamise järgselt keskmine AUC sarnane tervete uuritavatega, kes manustasid 60 mg etorikoksiibi 1 kord päevas. Raskekujulise maksapuudulikkusega patsientide (Child-Pugh skoor ≥ 10) kohta kliinilised ja farmakokineetilised andmed puuduvad. (Vt lõigud 4.2 ja 4.3.)

Neerupuudulikkus. Etorikoksiibi ühekordse 120 mg annuse farmakokineetika keskmise raskusega ja raskekujulise neerupuudulikkuse korral, samuti hemodialüüsi saavatel lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel ei erinenud oluliselt tervete vabatahtlike omast. Hemodialüüsi mõju ravimi eliminatsioonile oli ebaoluline (dialüüsi kliirens u 50 ml/min). (Vt lõigud 4.3 ja 4.4.)

Lapsed. Alla 12-aastastel lastel ei ole etorikoksiibi farmakokineetikat uuritud.

Noorukitel (vanuses 12...17 aastat) läbi viidud farmakokineetika uuringus (n=16) oli 40...60 kg kaaluvatel ja 60 mg etorikoksiibi saavatel ning >60 kg kaaluvatel ja 90 mg etorikoksiibi saavatel noorukitel ravimi farmakokineetika sarnane täiskasvanute omaga, kes said 90 mg etorikoksiibi üks kord päevas. Lastel ei ole etorikoksiibi ohutus ja efektiivsus kindlaks tehtud. (Vt lõik 4.2 *Lapsed*).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Prekliinilistes uuringutes ei ole ilmnenu etorikoksiibi genotoksilist toimet. Hiirtel ei olnud etorikoksiib kantserogeenne. Rottidel täheldati hepatotsellulaarsete ja kilpnäärme follikulaarsete adenoomide teket inimeste päevasest annusest (90 mg) üle 2 korra suuremate annuste manustamisel iga päev ligikaudu 2 aasta vältel. Seda tüüpi tuumorid on maksa CYP ensüüminduktsiooni liigispetsiifiline tagajärg. Etorikoksiib ei põhjusta maksa CYP3A ensüüminduktsiooni inimestel.

Rottidel suurenes etorikoksiibi seedetrakti toksilisus annuse ja manustamisaja suurendamisel. 14-nädalases toksilisuse uuringus viis etorikoksiibi inimese terapeutilisest annusest suuremate annuste kasutamine seedetrakti haavandite tekkeni. 53- ja 106-nädalases toksilisuse uuringus täheldati seedetrakti haavandeid ka inimese terapeutilise annusega võrreldavate annuste kasutamisel. Suurte annuste kasutamisel tekkisid koertel muutused neerudes ja seedetraktis.

Etorikoksiib ei olnud teratogeenne reproduktsioonitoksilisuse uuringutes, mille käigus manustati ravimit rottidele annuses 15 mg/kg/päevas (see on umbes 1,5 korda suurem inimese päevaannusest (90 mg)). Kүүлikutel täheldati raviga mitte seotud loote väliseid või skeleti vääringuid. Etorikoksiibravi saanud kүүлikutel täheldati annusega mitteseotud kardiovaskulaarsete vääringute madalat esinemissagedust. Seos raviga ei ole kindlaks tehtud. Rottidel ja kүүлikutel ei leitud toimeid embrüole/lootele süsteemsete kontsentratsioonide juures, mis on võrdsed või väiksemad inimese päevaannuse (90 mg) kasutamisel saavutatutest. Embrüo/loote elulemuse vähenemist täheldati aga annuste kasutamisel, mis on $\geq 1,5$ korda suuremad inimesel kasutatavast annusest. (Vt lõigud 4.3 ja 4.6.)

Etorikoksiib eritub lakteerivate rottide piima kontsentratsioonides, mis on kaks korda suuremad plasmakontsentratsioonist. Emasloomale laktatsiooni ajal manustatud etorikoksiib põhjustas poja kehakaalu vähenemist.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu: kaltsiumvesinikfosfaat (veevaba), kroskarmelloosnaatrium, magneesiumstearaat, mikrokristalne tselluloos.

Tableti kate: karnaubavaha, laktoosmonohüdraat, hüpromelloos, titaandioksiid (E171), glütserooltriatsetaat. 60 mg ja 120 mg tabletid sisaldavad ka indigokarmiini (E132) ja kollast raudoksiidi (E172).

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Pudelid. Hoida pakend tihedalt suletuna.

Blistrid. Hoida originaalpakendis.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium/alumiinium blisterid pakendites, mis sisaldavad 2, 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 98 või 100 tabletti.

(Üheannuselised) alumiinium/alumiinium blisterid – 50 või 100 tabletti pakendis.

Valge polüpropüleenist korgiga valged ümarad HDPEpudelid, milles on 30 või 90 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Kasutamise- ja käsitsemisjuhend

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

8. MÜÜGILOA NUMBRID

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

LISA IV
MÜÜGILOA TINGIMUSED

Müügiloa hoidja järelmeetmed

Vastavalt inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee palvele nõustus müügiloa hoidja esitama alljärgnevaid järelmeetmeid:

Valdkond	Kirjeldus
Kliiniline meede 1	Müügiloa hoidja kohustub informeerima inimtervishoius kasutatavate ravimite komiteed uuringute MEDAL ja EDGE II lõpetamisel nende tulemustest kardiovaskulaarse ja gastrointestinaalse ohutuse kohta ja ta teatab kohaldatavatest vajalikest andmeuuendustest.
Kliiniline meede 2	Müügiloa hoidja kohustub jätkuvalt jälgima patsientide kokkupuuteid etorikoksiibiga üldarstide uuringute andmebaasis (GPRD) ja hindama jälgiva(te) uuringu(te) võimalikku panust. Ta esitab inimtervishoius kasutatavate ravimite komiteele kirjeldava uuringu protokollid.
Kliiniline meede 3	Ravimi omaduste kokkuvõtete täiendavad parandused tehakse tervishoiutöötajatele viivitamatult teatavaks ning need hõlmatakse viivitamatult trükistesse ja toote kodulehekülgedele.
Kliiniline meede 4	Müügiloa hoidja kohustub täitma oma riskiohjamiskava, nagu on teatatud inimtervishoius kasutatavate ravimite komiteele 2005. aasta maikuu koosolekul ning kirjeldatud hinnanguaruande vastuses 10. mail 2005.