

**LIITE I**

**LUETTELO LÄÄKEVALMISTEEN NIMISTÄ, LÄÄKEMUODOISTA, VAHVUUKSISTA,  
ANTOREITEISTÄ JA MYYNTELUVAN HALTIJOISTA JÄSENVALTIOISSA, NORJASSA  
JA ISLANNISSA**

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Itävalta	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Itävalta	Arcoxia	60mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Itävalta	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Itävalta	Arcoxia	90mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Itävalta	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Itävalta	Arcoxia	120mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Itävalta	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Itävalta	Auxib	60mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Itävalta	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Itävalta	Auxib	90mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Itävalta	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Itävalta	Auxib	120mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Belgia	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Belgia	Arcoxia	60 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Belgia	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Belgia	Arcoxia	90 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Belgia	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Belgia	Arcoxia	120 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Belgia	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Belgia	Ranacox	60 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Belgia	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Belgia	Ranacox	90 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Belgia	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Belgia	Ranacox	120 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Kypros	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Alankomaat	Arcoxia	60 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Kypros	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Alankomaat	Arcoxia	90 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Kypros	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Alankomaat	Arcoxia	120 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Tšekin tasavalta	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Alankomaat	Arcoxia	60 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Tšekin tasavalta	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Alankomaat	Arcoxia	90 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Tšekin tasavalta	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Alankomaat	Arcoxia	120 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Tanska	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Alankomaat	Arcoxia	60 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Tanska	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Alankomaat	Arcoxia	90 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Tanska	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Alankomaat	Arcoxia	120 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Eesti	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Eesti	Arcoxia	60 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Eesti	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Eesti	Arcoxia	90 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Eesti	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Eesti	Arcoxia	120 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Suomi	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Alankomaat	Arcoxia	60mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Suomi	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Alankomaat	Arcoxia	90mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Suomi	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Alankomaat	Arcoxia	120mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Suomi	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Alankomaat	Turox	60mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Suomi	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Alankomaat	Turox	90mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Suomi	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Alankomaat	Turox	120mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Saksa	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Saksa	Etoricoxib MSD	120 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Saksa	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Saksa	Etoricoxib MSD	90 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Saksa	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Saksa	Etoricoxib MSD	60 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Saksa	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Saksa	Auxib	120 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Saksa	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Saksa	Auxib	90 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Saksa	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Saksa	Auxib	60 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Saksa	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Saksa	Arcoxia	120 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Saksa	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Saksa	Arcoxia	90 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Saksa	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Saksa	Arcoxia	60 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Kreikka	Vianex S.A Tatoiou Street 18 Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Athens Kreikka	Arcoxia	60mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Kreikka	Vianex S.A Tatoiou Street 18 Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Athens Kreikka	Arcoxia	90mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Kreikka	Vianex S.A Tatoiou Street 18 Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Athens Kreikka	Arcoxia	120mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Kreikka	Vianex S.A Tatoiou Street 18 Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Athens Kreikka	Turox	60mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Kreikka	Vianex S.A Tatoiou Street 18 Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Athens Kreikka	Turox	90mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Kreikka	Vianex S.A Tatoiou Street 18 Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Athens Kreikka	Turox	120mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Unkari	MSD Unkari Ltd. Alkotás utca 50 H-1123 Budapest Unkari	Arcoxia	60 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Unkari	MSD Unkari Ltd. Alkotás utca 50 H-1123 Budapest Unkari	Arcoxia	90 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Unkari	MSD Unkari Ltd. Alkotás utca 50 H-1123 Budapest Unkari	Arcoxia	120 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Islanti	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Alankomaat	Arcoxia	60 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Islanti	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Alankomaat	Arcoxia	90 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Islanti	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Alankomaat	Arcoxia	120 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Irlanti	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Iso-Britannia	Arcoxia	60 mg	Tabletti	Suun kautta
Irlanti	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Iso-Britannia	Arcoxia	90 mg	Tabletti	Suun kautta
Irlanti	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Iso-Britannia	Arcoxia	120 mg	Tabletti	Suun kautta
Italia	Merck Sharp E Dohme Italia S.p.A Via G. Fabbri, 6 I-00191 Roma Italia	Arcoxia	60mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Italia	Merck Sharp E Dohme Italia S.p.A Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Italia	Arcoxia	90mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Italia	Merck Sharp E Dohme Italia S.p.A Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Italia	Arcoxia	120mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Italia	Istituto Gentili S.p.A. Via Benedetto Croce, 37 I-56125 Pisa Italia	Algix	60mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Italia	Istituto Gentili S.p.A. Via Benedetto Croce, 37 I-56125 Pisa Italia	Algix	90mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Italia	Istituto Gentili S.p.A. Via Benedetto Croce, 37 I-56125 Pisa Italia	Algix	120mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Italia	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Italia	Recoxib	60mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Italia	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Italia	Recoxib	90mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Italia	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Italia	Recoxib	120mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Italia	Addenda Pharma S.r.l. Via dei Santi Pietro e Paolo, 30 00144 Roma Italia	Tauxib	60mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Italia	Addenda Pharma S.r.l. Via dei Santi Pietro e Paolo, 30 00144 Roma Italia	Tauxib	90mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Italia	Addenda Pharma S.r.l. Via dei Santi Pietro e Paolo, 30 00144 Roma Italia	Tauxib	120mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Latvia	SIA "Merck Sharp & Dohme Latvija" Skanstes iela 13 LV-1013 Riga Latvia	Arcoxia	60 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Latvia	SIA "Merck Sharp & Dohme Latvija" Skanstes iela 13 LV-1013 Riga Latvia	Arcoxia	90 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Latvia	SIA "Merck Sharp & Dohme Latvija" Skanstes iela 13 LV-1013 Riga Latvia	Arcoxia	120mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Liettua	Merck Sharp & Dohme UAB, Liettua Gelezinio Vilko 18A 01112 Vilnius Liettua	Aroxia	60 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Liettua	Merck Sharp & Dohme UAB, Liettua Gelezinio Vilko 18A 01112 Vilnius Liettua	Aroxia	90 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Liettua	Merck Sharp & Dohme UAB, Liettua Gelezinio Vilko 18A 01112 Vilnius Liettua	Aroxia	120 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Luxembourg	Merck Sharp&Dohme s.a. 1180, Chaussée de Waterloo B-1135 Bruxelles Belgia	Aroxia	60 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Luxembourg	Merck Sharp&Dohme s.a. 1180, Chaussée de Waterloo B-1135 Bruxelles Belgia	Aroxia	90 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Luxembourg	Merck Sharp&Dohme s.a. 1180, Chaussée de Waterloo B-1135 Bruxelles Belgia	Aroxia	120 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Luxembourg	Merck Sharp&Dohme s.a. 1180, Chaussée de Waterloo B-1135 Bruxelles Belgia	Ranaxox	60 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Luxembourg	Merck Sharp&Dohme s.a. 1180, Chaussée de Waterloo B-1135 Bruxelles Belgia	Ranacox	90 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Luxembourg	Merck Sharp&Dohme s.a. 1180, Chaussée de Waterloo B-1135 Bruxelles Belgia	Ranacox	120mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Malta	Merck Sharp & Dohme Limited Hertfordshire Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Iso-Britannia	Arcoxia	60mg	Tabletti	Suun kautta
Malta	Merck Sharp & Dohme Limited Hertfordshire Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Iso-Britannia	Arcoxia	90mg	Tabletti	Suun kautta
Malta	Merck Sharp & Dohme Limited Hertfordshire Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Iso-Britannia	Arcoxia	120mg	Tabletti	Suun kautta
Alankomaat	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Alankomaat	Arcoxia	60 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Alankomaat	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Alankomaat	Arcoxia	90 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Alankomaat	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Alankomaat	Arcoxia	120 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Alankomaat	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Alankomaat	Auxib	60 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Alankomaat	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Alankomaat	Auxib	90 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Alankomaat	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Alankomaat	Auxib	120 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Norja	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Alankomaat	Arcoxia	60 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Norja	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Alankomaat	Arcoxia	90 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Norja	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Alankomaat	Arcoxia	120 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Puola	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Puławska 303 02-785 Warszawa Puola	Arcoxia	60 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Puola	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Puławska 303 02-785 Warszawa Puola	Arcoxia	90 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Puola	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Puławska 303 02-785 Warszawa Puola	Arcoxia	120 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Portugali	Merck Sharp & Dohme, Lda Quinta Da Fonte Edifício Vasco da Gama, n°19, Porto Salvo 2770-192 Paço d' Arcos Portugali	Arcoxia	60 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Portugali	Merck Sharp & Dohme, Lda Quinta Da Fonte Edificio Vasco da Gama, nº19, Porto Salvo 2770-192 Paço d' Arcos Portugali	Arcoxia	90 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Portugali	Merck Sharp & Dohme, Lda Quinta Da Fonte Edificio Vasco da Gama, nº19, Porto Salvo 2770-192 Paço d' Arcos Portugali	Arcoxia	120 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Portugali	Bial-Portela & Ca., S.A. Av. Da Siderurgia Nacional 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugali	Exxiv	60 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Portugali	Bial-Portela & Ca., S.A. Av. Da Siderurgia Nacional 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugali	Exxiv	90 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Portugali	Bial-Portela & Ca., S.A. Av. Da Siderurgia Nacional 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugali	Exxiv	120 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Portugali	Farmacox-Companhia Farmacêutica, Lda. Quinta Da Fonte Edificio Vasco da Gama, nº19, Porto Salvo 2770-192 Paço d' Arcos Portugali	Turox	60 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Portugali	Farmacox-Companhia Farmacêutica, Lda. Quinta Da Fonte Edificio Vasco da Gama, nº19, Porto Salvo 2770-192 Paço d' Arcos Portugali	Turox	90 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Portugali	Farmacox-Companhia Farmacêutica, Lda. Quinta Da Fonte Edificio Vasco da Gama, nº19, Porto Salvo 2770-192 Paço d' Arcos Portugali	Turox	120 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Slovakia	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Alankomaat	Arcoxia	60 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Slovakia	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Alankomaat	Arcoxia	90 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Slovakia	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Alankomaat	Arcoxia	120 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Slovenia	Merck sharp & Dohme Ltd. Šmartinska cesta 140 SI-1000 Ljubljana Slovenia	Arcoxia	60 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Slovenia	Merck sharp & Dohme Ltd. Šmartinska cesta 140 SI-1000 Ljubljana Slovenia	Arcoxia	90 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Slovenia	Merck sharp & Dohme Ltd. Šmartinska cesta 140 SI-1000 Ljubljana Slovenia	Arcoxia	120 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Espanja	Merck Sharp & Dohme de España S.A. Josefa Valcárcel 38 Madrid 28027 ESPANJA	Arcoxia	60mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Espanja	Merck Sharp & Dohme de España S.A. Josefa Valcárcel 38 Madrid 28027 ESPANJA	Arcoxia	90mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Espanja	Merck Sharp & Dohme de España S.A. Josefa Valcárcel 38 Madrid 28027 ESPANJA	Arcoxia	120mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Espanja	Laboratorios Abelló S.A. Josefa Valcárcel 38 Madrid 28027 ESPANJA	Exxiv	60mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Espanja	Laboratorios Abelló S.A. Josefa Valcárcel 38 Madrid 28027 ESPANJA	Exxiv	90mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Espanja	Laboratorios Abelló S.A. Josefa Valcárcel 38 Madrid 28027 ESPANJA	Exxiv	120mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Ruotsi	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Alankomaat	Arcoxia	60 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Ruotsi	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Alankomaat	Arcoxia	90 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Ruotsi	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Alankomaat	Arcoxia	120 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Ruotsi	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Alankomaat	Turox	60 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Ruotsi	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Alankomaat	Turox	90 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Ruotsi	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Alankomaat	Turox	120 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Iso-Britannia	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Iso-Britannia	Arcoxia	60 mg	Tabletti	Suun kautta
Iso-Britannia	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Iso-Britannia	Arcoxia	90 mg	Tabletti	Suun kautta
Iso-Britannia	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Iso-Britannia	Arcoxia	120 mg	Tabletti	Suun kautta
Iso-Britannia	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Iso-Britannia	Auxib	60 mg	Tabletti	Suun kautta
Iso-Britannia	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Iso-Britannia	Auxib	90 mg	Tabletti	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Iso-Britannia	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Iso-Britannia	Auxib	120 mg	Tabletti	Suun kautta
Iso-Britannia	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Iso-Britannia	Exxiv	60 mg	Tabletti	Suun kautta
Iso-Britannia	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Iso-Britannia	Exxiv	90 mg	Tabletti	Suun kautta
Iso-Britannia	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Iso-Britannia	Exxiv	120 mg	Tabletti	Suun kautta
Iso-Britannia	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Iso-Britannia	Turox	60 mg	Tabletti	Suun kautta
Iso-Britannia	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Iso-Britannia	Turox	90 mg	Tabletti	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Iso-Britannia	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Iso-Britannia	Turox	120 mg	Tabletti	Suun kautta

**LIITE II**

**EMEAN ESITTÄMÄT TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA  
VALMISTEYHTEENVEDON MUUTTAMISEN PERUSTEET**

## MYNTILUVAN MUUTTAMISEEN JOHTANEET TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

Syyskuussa 2004 rofekoksibin (selektiivinen syklo-oksigenaasi 2:n estäjä) myyntiluvan haltija ilmoitti EMEAlle, että uusissa kliinisissä tutkimuksissa (APPROVe) oli todettu tromboottisten sydän- ja verisuonitapahtumien riski rofekoksibin käyttäjillä. Näiden tietojen perusteella myyntiluvan haltija veti Vioxxin (rofekoksibi) pois markkinoilta kaikkialla maailmassa 30. syyskuuta 2004 ja heräsi epäilyjä muiden syklo-oksigenaasi 2:n estäjien sydän- ja verisuoniturvallisuudesta.

Ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean (CHMP) lokakuussa 2004 pidetyssä täysistunnossa käytyjen keskustelujen perusteella Euroopan komissio suositteli, että tästä sydän- ja verisuoniturvallisuuksien kaikkia näkökohtia, mukaan luettuina tromboottiset sekä sydän- ja munuaistapahtumat, koskevasta kansanterveyskysymyksestä tehdään direktiivin 2001/83/EY, sellaisena kuin se on muutettuna, 31 artiklan mukainen lausuntopyyntö, joka koskee hajautetusti hyväksytyjä lääkevalmisteita, jotka sisältävät selekoksibia, etorikoksibia ja lumirakoksibia, ja että asiassa suoritetaan neuvoston asetuksen (ETY) N:o 2309/93, sellaisena kuin se on muutettuna, 18 artiklan mukainen tarkastusmenettely, joka koskee keskitetysti hyväksytyjä lääkevalmisteita, jotka sisältävät selekoksibia (Onsenal), parekoksibia (Dynastat/Rayzon) ja valdekoksibia (Bextra/Valdyn). Nämä toimenpiteet aloitettiin marraskuussa 2004.

CHMP:n kokouksessa helmikuussa 2005 keskusteltiin sydän- ja verisuoniturvallisuuksista. CHMP sopi siitä, että tarvitaan sydän- ja verisuoniturvallisuuksia koskeva kiireellinen turvallisuusrajoitus, jotta voitaisiin esittää uusia vasta-aiheita ja tehostaa haittavaikutuksia koskevia varoituksia valmisteyhteenvedossa. Tämän kiireellisen turvallisuusrajoituksen laatiminen aloitettiin 16. helmikuuta 2005 ja se saatiin valmiiksi 17. helmikuuta 2005.

FDA (Yhdysvaltojen elintarvike- ja lääkevirasto) ja EMEA pyysivät 7. huhtikuuta 2005, että Pfizer vetäisi vapaaehtoisesti Bextran (valdekoksibi) pois markkinoilta, ja Pfizer sopi siitä, että se keskeyttää Bextran myynnin ja markkinoimisen maailmanlaajuisesti, kunnes vakavia ihoreaktioita koskeviin tietoihin perustuvaa kielteistä riski-hyötysuhdetta on käsitelty lisää.

Pfizer esitteli kuulemistilaisuudessa 20. huhtikuuta 2005 tietoja valdekoksibin vakavista ihoreaktioista.

Täydennyksenä Euroopan komission pyyntöön selvitettävänä olevaa ryhmää laajennettiin niin, että se sisältää sydän- ja verisuoniturvallisuuksia koskevien näkökohtien lisäksi myös vakavien ihoreaktioiden arvioinnin.

Marraskuun 2004 ja kesäkuun 2005 välisenä aikana myyntiluvan haltija antoi CHMP:lle suullisia selvityksiä etorikoksibin sydän- ja verisuoniturvallisuuksia ja ihoturvallisuuksia koskevista näkökohdista 18. tammikuuta 2005.

23. kesäkuuta 2005 CHMP tuli johtopäätökseen, että koska arvioinnin perusteella

- rofekoksibia koskevat kliinisen APPROVe-tutkimuksen antamat uudet tiedot osoittivat, että rofekoksibi aiheuttaa tromboottisten sydän- ja verisuonitapahtumien riskin
- APC-tutkimusten selekoksibia koskevien tietojen mukaan annostus on yhteydessä vakavien sydän- ja verisuonitapahtumien kasvaneeseen riskiin
- CABG-tutkimuksessa (Coronary Artery Bypass Graft, sepelvaltimon ohitusleikkaus) ja CABG II -tutkimuksessa todettiin enemmän vakavia tromboembolisia sydän- ja verisuonitapahtumia parekoksibilla/valdekoksibilla hoidetuilla potilailla verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin.
- EDGE-tutkimuksen etorikoksibia koskevat tiedot ja muiden kliinisten tutkimusten yhdistetyt analyysit viittaavat siihen, että etorikoksibiin liittyy suurempi tromboottinen riski kuin naprokseeniin
- Target-tutkimuksen lumirakoksibia koskevat tiedot, jotka viittaavat tromboottisten tapahtumien (erityisesti sydäninfarktien) määrän pieneen lisääntymiseen naprokseeniin verrattuna,

kaikki käytettävissä olevat tiedot osoittavat, että kaikkien syklo-oksigenaasi 2:n estäjien haittavaikutuksena on sydän- ja verisuonireaktioiden lisääntynyt riski, ja oli yhtä mieltä siitä, että hoidon keston ja annoksen sekä sydän- ja verisuonireaktion saamisen todennäköisyyden välillä on riippuvuus.

- Vakavista ihoreaktioista saatuja tietoja arvioitaessa todettiin, että etorikoksibiin liittyy suhteellisen alhainen määrä vakavia ihoreaktioita. Nykyiset arviot perustuvat kuitenkin vähäiseen määrään tietoja, eikä ilmoittamatta jättämisen laajuutta voida määrittää.

CHMP vahvisti valmistetietoihin tyyppin II muutoshakemuksella jo tehdyt muutokset, jotka hyväksyttiin toukokuussa 2005 helmikuussa tehdyn kiireellisen turvallisuusrajoituksen perusteella, ja pyysi lisämuutoksia.

Sydän- ja verisuoniturvallisuuteen liittyvät valmistetietojen muutokset voidaan tiivistää seuraavasti:

- lisätään ilmoitus, että päätöksen selektiivisen COX-2-salpaajan määräämisestä potilaalle pitää perustua potilaan kokonaisriskialtiuden arviointiin
- lisätään ilmoitus siitä, että lääkärin olisi määrättävä alhaisin tehoava annostus mahdollisimman lyhyeksi ajaksi ja että kivun lievityksen tarvetta olisi arvioitava usein
- lisätään vasta-aiheet *todettu iskeeminen sydänsairaus, ääreisvaltimosairaus ja/tai aivoverisuonisairaus.*
- lisätään varoitus, jonka mukaan kliiniset tutkimukset näyttävät osoittavan, että selektiivisillä COX-2-salpaajilla voi olla yhteys tromboottisiin tapahtumiin (varsinkin sydäninfarkti ja aivohalvaus) verrattuna lumelääkkeisiin ja joihinkin NSAID-lääkkeisiin
- lisätään varoitus potilaille, joilla on sydänsairauden riskitekijöitä, esim. kohonnut verenpaine, hyperlipidemia (korkeat kolesteroliarvot), diabetes mellitus ja tupakointi
- lisätään varoitus, että lääkärin on syytä harkita hoidon keskeyttämistä, jos potilaan jonkin edellä kuvatun elinjärjestelmän toiminta heikkenee hoidon aikana
- lisätään lääketta määrääville lääkäreille varoitus, joka koskee verenpainetautia ja verenpaineen seuranta- etorikoksibihoidon aikana. Jos verenpaine nousee huomattavasti, on harkittava vaihtoehtoista lääkitystä
- lisätään varoitus lääkärinä varten, että on syytä noudattaa varovaisuutta määrättäessä NSAID-lääkkeitä yhdessä ACE-estäjien tai angiotensiini-II-reseptoriantagonistien kanssa.
- 

Yhteenvedo vakaviin ihoreaktioihin liittyvistä tuotetietojen muutoksista:

- lisätään varoitus siitä, että ihoreaktiot alkavat useimmissa tapauksissa ensimmäisen hoitokuukauden kuluessa
- lisätään varoitus potilaille, joilla on ollut jokin lääkeallergia
- vahvistetaan varoitusta tuomalla esiin se, että Cox-2-salpaajilla hoidettaessa on nyt esiintynyt kuolemaan johtaneita ihoreaktioita
- lisätään yksityiskohtaisempi kuvaus sellaisten ihoreaktioiden ensimmäisistä merkeistä, jotka johtavat hoidon keskeyttämiseen.

## **MYNTILUVAN MUUTTAMISEN PERUSTEET**

CHMP

- katsoo, että etorikoksibia sisältävien lääkevalmisteiden riski-hyötysuhde hyväksytyissä käyttöaiheissa on edelleen suotuisa ja että myyntiluvat on pidettävä voimassa tarkistettujen valmisteyhteenvedojen mukaisesti (CHMP:n lausunnon liitteessä III)
- teki sen johtopäätöksen, että sydän- ja verisuoniturvallisuutta ja vakavia ihoreaktioita on seurattava ja arvioitava jatkuvasti ja huolellisesti
- suosittelee seurantatoimenpiteitä etorikoksibin turvallisuuden tutkimiseksi edelleen.

### **LIITE III**

#### **VALMISTEYHTEENVETO**

**Huomioitavaa:** Oheinen valmisteyhteenveto oli etorikoksibia sisältäviä lääkkeitä käsittelevän 31 artiklan mukaista tutkimuspyyntöä koskevan Komission päätöksen liitteenä. Teksti oli ajantasainen päätöksentekohetkellä.

**Komission päätöksen jälkeen jäsenvaltioiden viranomaiset päivittävät tuoteinformaatiota tarpeen mukaan. Sen vuoksi tämä valmisteyhteenveto ei välttämättä vastaa tämänhetkistä.**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

<KEKSITTY NIMI (ks. Liite 1)> 60 mg tabletti, kalvopäällysteinen/tabletti  
<KEKSITTY NIMI (ks. Liite 1)> 90 mg tabletti, kalvopäällysteinen/tabletti  
<KEKSITTY NIMI (ks. Liite 1)> 120 mg tabletti, kalvopäällysteinen/tabletti

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti/tabletti sisältää 60, 90 tai 120 mg etorikoksibia.  
Apuaineet, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen/Tabletti.

60 mg:n tabletti: Vihreä, omenanmuotoinen, kaksoiskupera tabletti, jonka <toisella puolella on merkintä '447' ja toisella puolella 'MSD'>.

90 mg:n tabletti: Valkoinen, omenanmuotoinen, kaksoiskupera tabletti, jonka <toisella puolella on merkintä '454' ja toisella puolella 'MSD'>.

120 mg:n tabletti: Vaaleanvihreä, omenanmuotoinen, kaksoiskupera tabletti, jonka <toisella puolella on merkintä '541' ja toisella puolella 'MSD'>.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Nivelrikon ja nivelreuman oireiden lievittäminen sekä akuuttiin kihtiartriittiin liittyvän kivun ja tulehdusoireiden hoito.

Selektiivisen COX-2-estäjän määräämisen tulee perustua arvioon kyseisen potilaan kokonaisriskeistä (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

### 4.2 Annostus ja antotapa

<KEKSITTY NIMI> annetaan suun kautta. Tabletti voidaan ottaa ruoan kanssa tai erikseen. Lääkkeen vaikutus saattaa alkaa nopeammin, kun <KEKSITTY NIMI> otetaan tyhjään vatsaan. Tämä seikka kannattaa huomioida, kun tarvitaan nopeaa oireiden lievitystä.

#### *Nivelrikko*

Suosittelun annos on 60 mg kerran vuorokaudessa.

#### *Nivelreuma*

Suosittelun annos on 90 mg kerran vuorokaudessa.

#### *Akuutti kihtiartriitti*

Suosittelun annos on 120 mg kerran vuorokaudessa. 120 mg:n etorikoksibiannosta tulee käyttää ainoastaan akuuttien oireiden ajan. Kliinisissä tutkimuksissa etorikoksibia annettiin kihtiartriitin hoitoon kahdeksan päivän ajan.

Suositteluja annoksia suurempien annosten ei ole todettu tehostavan lääkkeen vaikutusta missään käyttöaiheessa tai niitä ei ole tutkittu. Kunkin käyttöaiheen annos on siis suositeltu enimmäisannos. Nivelrikon hoidossa vuorokausiannos ei tulisi olla yli 60 mg.

Nivelreuman hoidossa vuorokausiannos ei tulisi olla yli 90 mg.  
Akuutin kihdin hoidossa vuorokausiannos ei tulisi olla yli 120 mg ja hoito saisi kestää enintään kahdeksan vuorokautta.

Koska etorikoksibiin liittyvät sydän- ja verisuoniriskit saattavat suurentua, kun annosta suurennetaan tai altistuminen pitenee, hoidon tulee kestää mahdollisimman lyhyen aikaa ja hoidossa on käytettävä pienintä tehokasta vuorokausiannosta. Potilaan oireiden lievityksen tarve ja hoitovaste on uudelleenarvioitava ajoittain, etenkin nivelrikkopotilailla (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.8, 5.1).

*Iäkkäät potilaat:* Annostusta ei tarvitse muuttaa iäkkäitä potilaita hoidettaessa.

*Maksan vajaatoiminta:* Annosta 60 mg kerran vuorokaudessa ei pidä ylittää potilailla, joilla on lievä maksan toimintahäiriö (Child-Pugh -pistemäärä 5-6). Potilailla, joilla on keskivaikea maksan toimintahäiriö (Child-Pugh -pistemäärä 7-9), suositeltua annosta 60 mg *joka toinen päivä* ei pidä ylittää.

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joiden maksan toimintahäiriö on keskivaikea, koska erityisesti näiden potilaiden hoidosta on vain vähän kliinistä tietoa. Koska vaikea-asteista maksan toimintahäiriötä (Child-Pugh -pistemäärä vähintään 10) sairastavien potilaiden hoidosta ei ole kliinistä tietoa, on etorikoksibin käyttö vasta-aiheinen näillä potilailla (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

*Munuaisten vajaatoiminta:* Annostuksen muuttaminen ei ole tarpeen potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on vähintään 30 ml/min (ks. kohta 5.2). Etorikoksibin käyttö on vasta-aiheinen, kun potilaan kreatiniinipuhdistuma on alle 30 ml/min (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

*Lapsipotilaat:* Etorikoksibia ei saa antaa alle 16-vuotiaille lapsille ja nuorille.

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin apuaineelle (ks. kohta 6.1).

Aktiivinen ulkustauti tai maha-suolikanavan verenvuoto.

Potilaat, jotka ovat saaneet bronkospasmin, akuutin riniitin, nenäpolyyppeja, angioneuroottisen ödeeman, nokkosihottuman tai allergiatyypisiä oireita käytettyään asetyylisalisylihappoa tai ei-steroidaalisia tulehduskipulääkkeitä mukaanlukien selektiivisiä COX 2 (syklo-oksigenaasi 2) -estäjiä. Raskaus ja imetys (ks. kohdat 4.6 ja 5.3).

Vaikea-asteinen maksan toimintahäiriö (seerumin albumiini alle 25 g/l tai Child-Pugh -pistemäärä vähintään 10).

Arvioitu kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min.

Alle 16-vuotiaat lapset ja nuoret.

Tulehduksellinen suolistosairaus.

Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka II – IV).

Hypertensiopotilaat, joiden verenpaine ei ole riittävässä hoitotasapainossa.

Todettu iskeeminen sydänsairaus, ääreisvaltimosairaus ja/tai aivoverisuonisairaus.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

#### *Ruoansulatuskanava*

Ylemmän ruoansulatuskanavan komplikaatioita (maha-suolikanavan perforaatioita, haavaumia tai verenvuotoa), joista jotkut ovat olleet fataaleja, on esiintynyt hoidettaessa potilaita etorikoksibilla.

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on suurin riski saada ruoansulatuskanavan komplikaatioita ei-steroidaalisen tulehduskipulääkkeen käytön yhteydessä: iäkkäät potilaat ja potilaat, jotka käyttävät samanaikaisesti jotain muuta ei-steroidaalista tulehduskipulääkettä tai asetyylisalisylihappoa, sekä potilaat, joilla on ollut aikaisemmin maha-suolikanavan sairaus, kuten haavaumia tai ruoansulatuskanavan verenvuotoa.

Ruoansulatuskanavaan kohdistuvien haittavaikutusten (maha-suolikanavan haavaumien tai muiden ruoansulatuskanavan komplikaatioiden) riski kasvaa edelleen, kun etorikoksibia käytetään samanaikaisesti (myös pieninä annoksina otetun) asetyylisalisylihapon kanssa. Pitkäkestoissa kliinisissä tutkimuksissa ei ole havaittu merkitsevää eroa maha-suolikanavan haitoissa selektiivisten COX 2 –estäjien + asetyylisalisylihapon ja ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden + asetyylisalisylihapon välillä (ks. kohta 5.1).

#### *Sydän- ja verisuonivaikutukset*

Kliinisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että selektiivisiin COX 2 –estäjiin kuuluvien lääkkeiden käyttöön voi liittyä tromboottisten tapahtumien (erityisesti sydän- ja aivoinfarktint) riski, kun näitä lääkkeitä on verrattu plaseboon ja ei-steroidaalisiin tulehduskipulääkkeisiin. Koska etorikoksibiini liittyvät sydän- ja verisuoniriskit saattavat suurentua, kun annosta suurennetaan tai altistuminen pitenee, hoidon tulee kestää mahdollisimman lyhyen aikaa ja hoidossa on käytettävä pienintä tehokasta vuorokausiannosta. Potilaan oireiden lievittämisen tarvetta ja hoitovastetta tulee määräjain arvioida uudelleen, erityisesti nivelrikkopotilailla (ks. kohdat 4.2, 4.3, 4.8 ja 5.1).

Etorikoksibia tulee käyttää vasta perusteellisen harkinnan jälkeen potilaille, joilla on merkittäviä sydän- ja verisuonitapahtumien riskitekijöitä (esim. kohonnut verenpaine, hyperlipidemia, diabetes mellitus, tupakointi) (ks. kohta 5.1).

Selektiiviset COX 2 –estäjät eivät korvaa asetyylisalisylihappoa tromboembolisten sydän- ja verisuonitautien profylaksiassa, koska niillä ei ole vaikutusta verihituleiden toimintaan. Siksi verihituleiden toimintaa estävää hoitoa ei saa lopettaa (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

#### *Munuaisten toiminta*

Munuaisten prostaglandiineilla saattaa olla munuaisperfuusiota ylläpitävä vaikutus. Tämän vuoksi etorikoksibin antaminen potilaalle, jonka munuaisperfuusio on heikentynyt, voi vähentää prostaglandiinin muodostusta ja sitä kautta huonontaa munuaisten verenvirtausta ja munuaistoimintaa. Vaara on suurin potilailla, joilla on ennestään merkitsevästi heikentynyt munuaistoiminta, sydämen dekompensoitio tai maksakirroosi. Näiden potilaiden munuaistoiminnan seuraamista on harkittava.

#### *Nesteretentio, ödeema ja hypertensio*

Samoin kuin muita tunnettuja prostaglandiinisynteesiä estäviä lääkkeitä käytävillä potilailla myös etorikoksibia käytävillä potilailla on havaittu nesteretentiota, turvotuksia ja verenpaineen kohoamista. Lääkettä tulee antaa varoen potilaalle, jolla on ollut sydämen vajaatoiminta, vasemman kammion toimintahäiriö tai hypertensio, tai jolla on ennestään turvotuksia jostakin muusta syystä. Jos tällaisen potilaan kliininen tila huononee, on ryhdyttävä asianmukaisiin toimenpiteisiin, mm. lopetettava etorikoksibilääkitys.

Eryyisesti suuria annoksia käytettäessä etorikoksibi saattaa aiheuttaa useammin ja vaikeampaa hypertensiota kuin jotkut muut ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet ja selektiiviset COX 2 –estäjät. Sen vuoksi etorikoksibihoidon aikana on kiinnitettävä erityistä huomiota verenpaineen seurantaan. Jos verenpaine kohoaa merkitsevästi, on harkittava vaihtoehtoista hoitoa.

#### *Maksan toiminta*

Kliinisissä tutkimuksissa noin yhdellä prosentilla potilaista on havaittu kohonneita ALAT- ja/tai ASAT-arvoja (pitoisuus vähintään noin kolminkertainen viitearvojen ylärajaan verrattuna). Annos oli 60 tai 90 mg etorikoksibia ja hoitoaika pisimmillään yksi vuosi.

Potilaita, joilla on maksan toimintahäiriön oireita ja/tai merkkejä, tai joilla maksan toimintakokeen tulos on ollut epänormaali, tulee seurata. Jos merkkejä maksan vajaatoiminnasta esiintyy tai jos maksan toimintakokeiden tulokset ovat pysyvästi epänormaaleja (pitoisuudet kolminkertaisia viitearvojen ylärajaan verrattuna), etorikoksibilääkitys tulee lopettaa.

#### *Yleistä*

Jos jonkin edellä kuvatun elinjärjestelmän toiminta heikkenee hoidon aikana, on ryhdyttävä asianmukaisiin toimenpiteisiin ja harkittava etorikoksibihoidon lopettamista. Annettaessa etorikoksibia

iäkkäälle potilaalle tai potilaalle, jolla on munuaisten, maksan tai sydämen toimintahäiriö, potilasta tulee seurata lääketieteellisesti sopivaksi katsotulla tavalla.

Varovaisuutta on noudatettava aloitettaessa etorikoksibilääkitys nestehukasta kärsivälle potilaalle. Potilaan nesteytys on syytä hoitaa ennen etorikoksibihoidon aloittamista.

Vakavia ihoreaktioita (jotkut kuolemaan johtaneita) kuten eksfoliativista dermatiittia, Stevens-Johnsonin syndroomaa ja toksista epidermaalista nekrolyysiä on raportoitu erittäin harvoin ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden ja joidenkin selektiivisten COX 2 -estäjien käytön yhteydessä lääkkeiden tultua kliiniseen käyttöön (ks. kohta 4.8). Näiden reaktioiden riski näyttäisi olevan suurimmillaan hoidon alussa. Useimmiten reaktio on ilmennyt ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Vakavia yliherkkyysoireita (kuten anafylaksia ja angioödeema) on raportoitu, kun potilaat ovat saaneet etorikoksibia (ks. kohta 4.8). Joidenkin selektiivisten COX 2 -estäjien käyttöön on liittynyt lisääntynyt ihoreaktioiden vaara potilailla, joilla on aikaisemmin ollut joku lääkeaineallergia. Etorikoksibin käyttö on lopetettava heti, jos potilaalla ilmenee ihottumaa, limakalvovaurioita tai muita merkkejä yliherkkydestä.

Etorikoksibi saattaa peittää kuumeen ja muut tulehdusoireet.

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa samanaikaisesti etorikoksibia ja varfariinia tai muuta suun kautta otettavaa antikoagulanttia (ks. kohta 4.5).

Etorikoksibia, kuten ei muitakaan lääkkeitä, joiden tiedetään inhiboivan syklo-oksigenaasia tai prostaglandiinisynteesiä, ei suositella annettavaksi naisille, jotka yrittävät tulla raskaaksi (ks. kohdat 4.6, 5.1 ja 5.3).

<KEKSITTY NIMI>-tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pitäisi käyttää tätä valmistetta.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

##### *Farmakodynamiikkaan liittyvät yhteisvaikutukset*

*Suun kautta otettavat antikoagulantit:* Kun pitkäaikaista varfariinihoitoa saaville, hoitotasapainossa oleville potilaille annettiin 120 mg etorikoksibia vuorokaudessa, tromboplastiiniaika (INR) piteni noin 13 %. Tämän vuoksi peroraalisia antikoagulantteja saavien potilaiden tromboplastiiniaikaa (INR) tulee seurata tarkasti erityisesti ensimmäisten päivien aikana etorikoksibihoidon aloitettaessa tai sen annosta muutettaessa (ks. kohta 4.4).

*Diureetit, ACE-estäjät ja angiotensiini II -reseptorin salpaajat:* Ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet saattavat heikentää diureettien ja muiden verenpainelääkkeiden vaikutusta. ACE-estäjän tai angiotensiini II -reseptorin salpaajan ja syklo-oksigenaasia inhiboivien lääkeaineiden samanaikainen antaminen munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (esim. dehydroituneet potilaat tai iäkkäät potilaat, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt) saattaa joissakin tapauksissa edelleen heikentää munuaisten toimintaa ja mahdollisesti myös aiheuttaa akuutin munuaisten vajaatoiminnan. Munuaisten toiminta yleensä palautuu, kun hoito lopetetaan. Nämä yhteisvaikutukset tulee ottaa huomioon annettaessa samanaikaisesti etorikoksibia ja ACE-estäjää tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa. Tämän vuoksi yhdistelmähoitoa tulisi antaa varoen etenkin ikääntyneille. Potilaiden nesteytys tulisi hoitaa asianmukaisesti ja munuaisten toimintaa tulisi seurata huolellisesti samanaikaisen hoidon aloittamisen jälkeen ja sen jälkeen ajoittain.

*Asetyylisalisyylihappo:* Terveillä koehenkilöillä tehdyssä tutkimuksessa vakaan tilan saavuttanut etorikoksibilääkitys 120 mg kerran vuorokaudessa ei vaikuttanut asetyylisalisyylihapon (81 mg kerran vuorokaudessa) trombosyyttejä estävään vaikutukseen. Etorikoksibia voidaan käyttää samaan aikaan kuin pieninä annoksina sydän- ja verisuonitautien profylaksiaan käytettävää asetyylisalisyylihappoa. Pienten asetyylisalisyylihapannosten käyttö samanaikaisesti etorikoksibin kanssa saattaa kuitenkin

lisätä maha-suolikanavan haavaumien ja muiden komplikaatioiden ilmaantuvuutta yksinään käytettyyn etorikoksibiin verrattuna. Sydän- ja verisuonitautien profylaksiaan käytettäviä annoksia *suurempien* asetyylilisäytilihappoannosten tai muiden ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden antamista yhdessä etorikoksibin kanssa ei suositella. (Ks. kohdat 5.1 ja 4.4.)

*Siklosporiini ja takrolimuusi:* Siklosporiinin tai takrolimuusin yhteisvaikutuksia etorikoksibin kanssa ei ole tutkittu. Näiden lääkkeiden antaminen samanaikaisesti minkä tahansa ei-steroidaalisen tulehduskipulääkkeen kanssa saattaa voimistaa siklosporiinin tai takrolimuusin munuaistoksista vaikutusta. Munuaistoimintaa tulee seurata käytettäessä samanaikaisesti etorikoksibia ja jompaa kumpaa näistä lääkeaineista.

*Farmakokinetiikkaan liittyvät yhteisvaikutukset*

*Etorikoksibin vaikutus muiden lääkeaineiden farmakokinetiikkaan*

*Litium:* Ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet vähentävät litiumin erittymistä munuaisista ja siten lisäävät litiumin pitoisuutta plasmassa. Veren litiumpitoisuutta on tarpeen mukaan seurattava ja litiumannosta muutettava käytettäessä ei-steroidaalista tulehduskipulääkettä samanaikaisesti litiumin kanssa. Litiumpitoisuutta on seurattava myös silloin, kun ei-steroidaalinen tulehduskipulääkitys lopetetaan.

*Metotreksaatti:* Kahdessa tutkimuksessa annettiin seitsemän vuorokauden ajan 60, 90 tai 120 mg etorikoksibia kerran vuorokaudessa potilaille, joiden nivelreumaa hoidettiin 7,5-20 mg:lla metotreksaattia kerran viikossa. Etorikoksibi ei 60 ja 90 mg:n annoksina vaikuttanut plasman metotreksaattipitoisuuksiin eikä metotreksaatin munuaispuhdistumaan. Toisessa tutkimuksessa 120 mg:n etorikoksibiannos lisäsi plasman metotreksaattipitoisuuksia 28 % ja vähensi metotreksaatin munuaispuhdistumaa 13 %, kun taas toisessa tutkimuksessa vaikutuksia ei havaittu. Metotreksaatin toksisten vaikutusten asianmukainen seuranta on suositeltavaa, kun potilaalle annetaan samanaikaisesti etorikoksibia ja metotreksaattia.

*Ehkäisytabletit:* Kun 60 mg etorikoksibia annettiin yhdessä 35 mikrog etinyyliestradiolia ja 0,5-1 mg noretisteronia sisältävien ehkäisytablettien kanssa 21 vuorokauden ajan, etinyyliestradiolin vakaan tilan  $AUC_{0-24\text{ h}}$  -arvo nousi 37 %. 120 mg:n etorikoksibiannoksen antaminen kyseisten ehkäisytablettien kanssa joko samalla kertaa tai 12 tunnin välein, nosti etinyyliestradiolin vakaan tilan  $AUC_{0-24\text{ h}}$  -arvoa 50-60 %. Etinyyliestradiolin pitoisuuden lisääntyminen tulee ottaa huomioon valittaessa sopivaa ehkäisytablettia käytettäväksi yhdessä etorikoksibin kanssa. Etinyyliestradiolin pitoisuuden nousu voi lisätä ehkäisytablettien haittavaikutusten esiintyvyyttä (esim. laskimoiden tromboemboliat riskiryhmiin kuuluvilla naisilla).

*Hormonikorvaushoito:* Kun 120 mg etorikoksibia annettiin yhdessä konjugoituja estrogeenejä sisältävän hormonikorvaushoitovalmisteeseen (Premarin 0,625 mg <tai paikallinen tavaramerkki>) kanssa 28 päivän ajan, nousi konjugoitumattoman estronin keskimääräinen vakaan tilan  $AUC_{0-24\text{ h}}$  -arvo 41 %, ekviliiniin 76 % ja 17- $\beta$ -estradiolin 22 %. Etorikoksibin pitkäaikaiskäyttöön suositeltujen annosten (60 ja 90 mg) vaikutuksia ei ole tutkittu. Etorikoksibin (120 mg) vaikutukset altistumiseen ( $AUC_{0-24\text{ h}}$ ) näille Premarin <tai paikallinen tavaramerkki>-valmisteen sisältämille estrogeeneille olivat alle puolet siitä, mitä havaittiin, kun Premarinia <tai paikallinen tavaramerkki> annettiin yksinään ja annos nostettiin 0,625 mg:sta 1,25 mg:an. Näiden muutosten kliinistä merkitystä ei tunneta ja suurempia Premarin <tai paikallinen tavaramerkki>-annoksia ei ole tutkittu yhdessä etorikoksibin kanssa. Nämä estrogeenipitoisuuksien kohoamiset tulisi ottaa huomioon, kun valitaan hormonikorvaushoitoa vaihdevuodet ohittaneille naisille, jotka käyttävät etorikoksibia. Estrogeenialtistuksen lisääntyminen voi lisätä hormonikorvaushoitoon liittyvien haittavaikutusten riskiä.

*Prednisoni ja prednisoloni:* Lääkeaineiden yhteisvaikutustutkimuksissa etorikoksibi ei vaikuttanut kliinisesti merkitsevästi prednisonin ja prednisolonin farmakokinetiikkaan.

*Digoksiini:* Kun terveille koehenkilöille annettiin 120 mg etorikoksibia kerran vuorokaudessa 10 vuorokauden ajan, plasman digoksiinipitoisuuden vakaan tilan  $AUC_{0-24\text{ h}}$  -arvo ja digoksiinin

munuaispoistuma eivät muuttuneet. Digoksiinin  $C_{max}$ -arvo nousi hieman (noin 33 %). Useimmille potilaille tämänsuuruuisella nousulla ei yleensä ole merkitystä. Etorikoksibia ja digoksiinia samanaikaisesti käyttäviä potilaita, joilla on suuri digoksiinimyrkytyksen vaara, tulee kuitenkin seurata tällaisten vaikutusten havaitsemiseksi.

#### *Etorikoksibin vaikutus sulfotransferaasien välityksellä metaboloituvien lääkeaineisiin*

Etorikoksibi on ihmisen sulfotransferaasien, erityisesti SULT1E1:n, inhibiittori, ja sen on todettu lisäävän etinyyliestradiolin pitoisuutta seerumissa. Joskin tiedot monien sulfotransferaasien vaikutuksista ovat toistaiseksi vähäiset ja niiden kliinistä merkitystä edelleen selvitetään monien lääkeaineiden osalta, varovaisuus saattaa olla tarpeen annettaessa etorikoksibia samanaikaisesti sellaisten lääkkeiden (esim. peroraalisen salbutamolien ja minoksiidiilin) kanssa, jotka metaboloituvat pääasiassa sulfotransferaasien välityksellä.

#### *Etorikoksibin vaikutus sytokromi P-450 -isoentsyymien välityksellä metaboloituvien lääkeaineisiin*

*In vitro* -tutkimusten perusteella etorikoksibin ei oleteta inhiboivan sytokromi P-450 -isoentsyymejä 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A4. Tutkimuksessa, jossa terveille koehenkilöille annettiin 120 mg etorikoksibia vuorokaudessa, erytromysiini-hengitystesti ei osoittanut muutoksia maksan isoentsyymi 3A4 -aktiivisuudessa.

#### *Muiden lääkeaineiden vaikutukset etorikoksibin farmakokinetiikkaan*

Etorikoksibi metaboloituu pääasiassa sytokromi P-450 -entsyymien välityksellä. Isoentsyymi 3A4 osallistuu etorikoksibin metaboliaan *in vivo*. *In vitro* -tutkimukset osoittavat, että isoentsyymeistä myös 2D6, 2C9, 1A2 ja 2C19 katalysoivat päämetaboliareittiä. Näiden isoentsyymien kvantitatiivisia osuuksia ei ole tutkittu *in vivo*.

*Ketokonatsoli*: Tutkimuksessa, jossa terveille koehenkilöille annettiin 11 vuorokauden ajan ketokonatsolia (sytokromi P-450 -isoentsyymien 3A4 voimakas inhibiittori) 400 mg kerran vuorokaudessa, ei todettu kliinisesti merkittävää vaikutusta etorikoksibin 60 mg:n kerta-annoksen farmakokinetiikkaan (43 %:n nousu AUC-arvossa).

*Rifampisiini*: Tutkimuksissa etorikoksibin antaminen yhdessä rifampisiinin (sytokromi P-450 -entsyymien voimakas induktori) kanssa vähensi plasman etorikoksibipitoisuutta 65 %. Yhteisvaikutuksen seurauksena saattavat tulehdus- ja kipuoireet tulla esiin uudelleen, kun etorikoksibia annetaan yhdessä rifampisiinin kanssa. Tämän tiedon perusteella etorikoksibin annoksen nostamista saatetaan harkita. Annostusta ei kuitenkaan suositella lisäävän, koska tutkimuksia kuhunkin käyttöaiheeseen suositeltuja suuremmilla etorikoksibiannoksilla yhdistettynä rifampisiinihoitoon ei ole tehty (ks. kohta 4.2).

*Antasidit*: Antasideilla ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta etorikoksibin farmakokinetiikkaan.

## **4.6 Raskaus ja imetys**

### *Raskaus*

Etorikoksibia, kuten ei muitakaan lääkeaineita, joiden tiedetään inhiboivan syklo-oksigenaasi 2:ta, ei suositella annettavaksi naisille, jotka yrittävät tulla raskaaksi.

Etorikoksibin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole kliinistä tietoa. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Mahdollisia riskejä raskaana olevalle naiselle ei tunneta. Muiden tunnettujen prostaglandiinisynteesiä estävien lääkeaineiden tavoin myös etorikoksibi saattaa heikentää kohdun supistuksia ja aiheuttaa ductus arteriosuksen ennenaikaisen sulkeutumisen raskauden viimeisen kolmanneksen aikana. Etorikoksibin käyttö on vasta-aiheinen raskauden ajan (ks. kohta 4.3). Jos nainen tulee raskaaksi etorikoksibihoiton aikana, on hoito lopetettava.

## *Imetys*

Etorikoksibin erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoja. Etorikoksibi erittyy imettävän rotan maitoon. Etorikoksibia käyttävien naisten ei pidä imettää. (Ks. kohdat 4.3 ja 5.3.)

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Tutkimuksia etorikoksibin vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Potilaan tulee kuitenkin pidättäytyä autolla ajosta ja koneiden käytöstä, jos hänellä esiintyy heitehuimausta, huimausta tai uneliaisuutta etorikoksibihoidon aikana.

### **4.8 Haittavaikutukset**

Kliinisissä tutkimuksissa etorikoksibin turvallisuutta on selvitetty noin 4800 ihmisellä, joista noin 3400:lla oli nivelrikko, nivelreuma tai krooninen alaselkäkipu (nivelrikkoa tai nivelreumaa sairastavista potilaista noin 600:a hoidettiin vähintään yhden vuoden ajan).

Kliinisissä tutkimuksissa haittavaikutusprofiili oli samanlainen sekä nivelrikko- että nivelreumapotilailla, jotka saivat etorikoksibia vähintään vuoden ajan.

Kliinisessä tutkimuksessa, jossa annettiin etorikoksibia 120 mg kerran vuorokaudessa kahdeksan päivän ajan akuutin kihtiartriitin hoitoon, haittavaikutukset olivat yleensä samankaltaiset kuin mitä oli ilmoitettu tutkimuksissa, joissa etorikoksibia oli annettu nivelrikon, nivelreuman tai kroonisen alaselkäkipun hoitoon.

Kliinisissä tutkimuksissa annettiin nivelrikkoa, nivelreumaa tai kroonista alaselkäkipua sairastaville potilaille 60 mg tai 90 mg etorikoksibia enimmillään 12 viikon ajan. Seuraavia haittavaikutuksia on todettu näissä tutkimuksissa tai lääkkeen kliinisen käytön yhteydessä. Kliinisissä tutkimuksissa raportoitujen haittavaikutusten ilmaantuvuus oli etorikoksibia saaneiden ryhmässä suurempi kuin plaseboryhmässä.

*[Erittäin yleiset (> 1/10), yleiset (> 1/100, < 1/10), melko harvinaiset (> 1/1000, < 1/100), harvinaiset (> 1/10 000, < 1/1000), erittäin harvinaiset (< 1/10 000) mukaanlukien yksittäiset raportit]*

#### ***Infektiot:***

*Melko harvinaiset:* gastroenteriitti, ylähengitysteiden infektio, virtsatieinfektio

#### ***Immuunijärjestelmä:***

*Erittäin harvinaiset:* yliherkkyysoireet, mukaanlukien angioödeema, anafylaktiset/anafylaktoidiset reaktiot

#### ***Aineenvaihdunta ja ravitsemus:***

*Yleiset:* ödeema tai nesteretentio

*Melko harvinaiset:* ruokahalun lisääntyminen tai väheneminen, painon nousu

#### ***Psykiatriset häiriöt:***

*Melko harvinaiset:* ahdistuneisuus, masennus, tarkkaavaisuuden heikkeneminen

*Erittäin harvinaiset:* sekavuus, aistiharhat

#### ***Hermosto:***

*Yleiset:* huimaus, päänsärky

*Melko harvinaiset:* makuhäiriöt, unettomuus, parestesiat tai hypestesiat, uneliaisuus

#### ***Silmät:***

*Melko harvinaiset:* näön hämärtyminen

#### ***Korvat, nenä ja nielu:***

*Melko harvinaiset:* tinnitus

**Sydän:**

*Melko harvinaiset:* kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, epäspesifiset EKG-muutokset, sydäninfarkti\*

**Verisuonisto:**

*Yleiset:* kohonnut verenpaine

*Melko harvinaiset:* punastuminen, aivoinfarkti\*

*Erittäin harvinaiset:* hypertensiivinen kriisi

**Hengitystie-elimistö:**

*Melko harvinaiset:* yskä, hengenahdistus, nenäverenvuoto

*Erittäin harvinaiset:* bronkospasmi

**Ruoansulatuselimistö:**

*Yleiset:* ruoansulatuskanavan häiriöt (esim. vatsakipu, ilmavaivat, närästys), ripuli, dyspepsia, ruoansulatushäiriöt, pahoinvointi

*Melko harvinaiset:* vatsan turvotus, happamat röyhtäykset, suolen toiminnan muuttuminen, ummetus, suun kuivuminen, maha-pohjukaisuuhaava, ärtynyt paksusuoli, ruokatorvitulehdus, suun haavaumat, oksentelu

*Erittäin harvinaiset:* mahahaava, mukaanlukien ruoansulatuskanavan perforaatio ja verenvuoto (lähinnä iäkkäillä potilailla)

**Maksa ja sappi**

*Erittäin harvinaiset:* hepatiitti

**Iho ja ihonalainen kudokset:**

*Melko harvinaiset:* mustelmat, kasvojen turvotus, kutina, ihottuma

*Erittäin harvinaiset:* nokkosihottuma, Stevens-Johnsonin syndrooma, toksinen epidermaalinen nekrolyysi

**Tuki- ja liikuntaelimistö:**

*Melko harvinaiset:* lihaskrampit ja –spasmit, tuki- ja liikuntaelimistön kipu tai jäykkyys

**Munuaiset ja virtsatie-elimet:**

*Melko harvinaiset:* proteinuria

*Erittäin harvinaiset:* munuaisten toimintahäiriöt, mm. munuaisten vajaatoiminta, mikä tavallisesti korjaantuu, kun hoito lopetetaan (ks. kohta 4.4)

**Yleisoireet:**

*Yleiset:* voimattomuus tai väsymys, nuhakuumeen kaltainen tauti

*Melko harvinaiset:* rintakipu

**Laboratoriotutkimukset:**

*Yleiset:* ALAT-arvon nousu, ASAT-arvon nousu

*Melko harvinaiset:* veren ureatyypiarvon nousu, kreatiinifosfokinaasipitoisuuden nousu, hematokriittiarvon lasku, hemoglobiiniarvon lasku, hyperkalemia, leukosyyttien määrän väheneminen, verihiutaleitten määrän väheneminen, seerumin kreatiniinipitoisuuden lisääntyminen, uraattiarvon nousu

---

\* Pitkäkestoisten plasebo- ja aktiivaine-kontrolloitujen kliinisten tutkimusten analyysien perusteella, selektiivisiin COX 2 –estäjiin liittyy lisääntynyt vakavien tromboottisten valtimotapahtumien, mukaan lukien sydän- ja aivoinfarktin vaara. Tämänhetkisten tutkimustietojen mukaan tällaisten haittavaikutusten absoluuttisen riskin lisääntyminen ei todennäköisesti ole yli 1 %/vuosi (melko harvinaiset).

Ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä on todettu seuraavia vakavia haittavaikutuksia, joiden mahdollisuutta ei voida sulkea pois etorikoksibin käytön yhteydessä: munuaistoksisuus, mm. interstitiaalinefriitti ja nefroottinen oireyhtymä; maksatoksisuus, mm. maksan vajaatoiminta, keltaisuus ja haimatulehdus.

#### 4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa ei ilmennyt etorikoksibin yliannostustapauksia.

Kliinisissä tutkimuksissa etorikoksibin antaminen enimmillään 500 mg:n kerta-annoksina ja enimmillään 150 mg:n vuorokausiannoksina 21 vuorokauden ajan ei aiheuttanut merkitseviä toksisia vaikutuksia.

Yliannostus on syytä hoitaa tavanomaisin toimenpitein, esim. poistaa imeytymätön lääke mahalaukanavasta, seurata potilaan kliinistä tilaa ja tarpeen mukaan aloittaa elintoimintoja tukeva hoito.

Etorikoksibi ei poistu verestä hemodialyysissä; etorikoksibin poistumisesta verestä peritoneaalidialyysissä ei tiedetä.

### 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

#### 5.1 Farmakodynamiikka

*Farmakoterapeuttinen ryhmä: Tulehduskipu- ja reumalääkkeet, ei-steroidit, koksibit*

ATC-koodi: MO1AH05

Etorikoksibi on suun kautta otettava, kliinisellä annosalueellaan selektiivinen syklo-oksigenaasi 2:n (COX 2) estäjä.

Kaikissa kliinis-farmakologisissa tutkimuksissa <KEKSITTY NIMI> inhiboi annosvasteisesti syklo-oksigenaasi 2:ta ilman syklo-oksigenaasi 1:n inhibitiota. Enimmäisvuorokausiannos oli 150 mg. Etorikoksibi ei estänyt mahalaukun prostaglandiinisynteesiä eikä vaikuttanut trombosyyttien toimintaan.

Syklo-oksigenaasi osallistuu prostaglandiinien muodostukseen. Entsyymistä tunnetaan kaksi isoentsyymiä: syklo-oksigenaasi 1 ja syklo-oksigenaasi 2. COX 2 -isoentsyymien on osoitettu indusoituvan tulehdusta edistävien ärsykkeiden vaikutuksesta, ja sen on esitetty olevan avainasemassa kipua, tulehdusta ja kuumetta välittävien prostanooidien synteesissä. Syklo-oksigenaasi 2 -isoentsyymi vaikuttaa myös ovulaatioon, munasolun kiinnittymiseen ja ductus arteriosuksen sulkeutumiseen sekä munuaistoiminnan säätelyyn ja keskushermoston toimintoihin (kuumeen induktioon, kivun aistimiseen ja kognitiivisiin toimintoihin). Syklo-oksigenaasi 2:lla saattaa olla myös merkitystä haavaumien paranemisessa. Syklo-oksigenaasi 2 :ta on löydetty ihmisen mahalaukun haavaumia ympäröivästä kudoksesta, mutta sen merkitystä haavaumien paranemisessa ei ole tutkimuksin vahvistettu.

Kliinisissä tutkimuksissa noin 3100 potilasta sai vähintään 60 mg etorikoksibia vuorokaudessa vähintään 12 viikon ajan. Vakavien tromboottisten sydän- ja verisuonistotapahtumien ilmaantuvuudessa ei havaittu eroa vähintään 60 mg etorikoksibia saaneiden potilaiden ja plaseboa tai muuta ei-steroidaalista tulehduskipulääkettä (ei naprokseenia) saaneiden potilaiden välillä. Tapahtumien ilmaantuvuus oli kuitenkin suurempi etorikoksibia saaneiden potilaiden keskuudessa kuin 500 mg naprokseenia kahdesti vuorokaudessa saaneiden potilaiden keskuudessa. Eräiden syklo-oksigenaasi 1:tä inhiboivien ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden ja syklo-oksigenaasi 2:n selektiivisten inhibiittoreiden välinen ero niiden trombosyyttien aggregaatiota estävässä vaikutuksessa saattaa olla kliinisesti merkitsevä hoidettaessa potilaita, joilla on suuri tromboembolioiden vaara. selektiiviset COX 2 –estäjät vähentävät systeemisen (ja siten mahdollisesti endoteelisen)

prostasykliininen muodostumista vaikuttamatta verihituleiden tromboksaanisynteesiin. Näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei ole osoitettu.

Tutkimuksessa, johon osallistui noin 7100 nivelrikkoa sairastavaa potilasta, verrattiin etorikoksibin (annoksena 90 mg, 1,5 kertaa suositeltu annos nivelrikon hoidossa) ja diklofenaakin (annoksena 150 mg/vrk) siedettävyyttä maha-suolikanavassa. Hoito kesti 11 kuukautta (mediaani). Mahalaukun limakalvoa suojaavan lääkeyhdistelmän ja pienten asetyyilisalisyylihappoannosten käyttö oli sallittua tutkimuksessa. Yhteenveto maha-suolikanavaan ja kardiovaskulaariturvallisuuteen liittyvistä tiedoista on esitetty alla.

Siedettävyyden ja turvallisuuden ruoansulatuskanavassa: Etorikoksibi aiheutti diklofenaakkiin verrattuna tilastollisesti merkitsevästi vähemmän hoidon keskeyttämisiä ennalta määritellyn yhdistetyn päätetapahtuman vuoksi. Päätetapahtumaan kuuluivat kliinisesti ja laboratoriotodetut kohonneista maksantoimintakokeiden tuloksista johtuvat maha-suolikanavan haittatapahtumat. Keskeyttämiseen johtaneita kliinisesti todettuja maha-suolikanavan haittoja esiintyi tilastollisesti merkitsevästi vähemmän etorikoksibiryhmässä kuin diklofenaakiryhmässä (7,1 % vs. 9,1 %). Vahvistettuja ylempään ruoansulatuskanavan perforaatioita, haavaumia ja verenvuotoja esiintyi yhtä paljon etorikoksibiryhmässä ja diklofenaakiryhmässä (1,11 tapahtumaa 100:a potilasvuotta kohden).

Lisäksi tutkimuksessa saatiin seuraavat turvallisuutta koskevat tulokset:

Kardiovaskulaariset tutkimustiedot:

Vakavien tromboottisten haittatapahtumien esiintyvyys: etorikoksibia saaneilla 1,25 ja diklofenaakkia saaneilla 1,15 tapahtumaa 100:a potilasvuotta kohden (suhteellinen riski 1,07; 95 % luottamusväli: 0,65 %; 1,74 %). Sydäninfarkteja esiintyi etorikoksiryhmässä 0,68 ja diklofenaakiryhmässä 0,42 tapahtumaa 100:a potilasvuotta kohden. Iskeemisiä aivoinfarkteja esiintyi etorikoksibiryhmässä 0,14 ja diklofenaakiryhmässä 0,23 tapahtumaa 100:a potilasvuotta kohden.

Sydän- ja munuaisperäiset tapahtumat: Etorikoksibia saaneilla potilailla esiintyi tilastollisesti merkitsevästi enemmän hypertensioon liittyviä vakavia haittavaikutuksia (11,7 % vs. 5,9 %) ja ödeemaa (7,5 % vs. 5,9 %) kuin diklofenaakkia saaneilla potilailla. Hypertensiosta johtuvia hoidon keskeyttämisiä oli enemmän (2,3 % vs. 0,7 %) ja ero oli tilastollisesti merkitsevä. Ödeemasta johtuvia hoidon keskeyttämisiä oli etorikoksibiryhmässä 0,9 % ja diklofenaakiryhmässä 0,7 %. Kongesttiivista sydämen vajaatoimintaa esiintyi etorikoksibiryhmässä 0,4 % ja diklofenaakiryhmässä 0,2 %.

Maksan haittavaikutukset: Etorikoksibihoitoon liittyi tilastollisesti merkitsevästi vähemmän hoidon keskeytyksiä suurelta osin kohonneiden maksantoimintakokeiden tulosten vuoksi kuin diklofenaakkihoitoon (0,3 % vs. 5,2 %). Suurin osa diklofenaakkia saaneilla potilailla esiintyneistä maksan toimintakokeiden kohonneista arvoista, jotka johtivat hoidon keskeyttämiseen, oli yli kolme kertaa viitearvojen ylärajan.

Nivelrikkoa sairastavilla potilailla 60 mg etorikoksibia kerran vuorokaudessa lievensi merkitsevästi kipuja ja paransi potilaiden arviota tautinsa vaikeusasteesta. Nämä myönteiset vaikutukset alkoivat jo toisena hoitovuorokautena, ja ne säilyivät jopa 52 viikon pituisen hoidon ajan.

Nivelreumaa sairastavilla potilailla 90 mg etorikoksibia kerran vuorokaudessa lievensi merkitsevästi kipuja ja tulehdusta ja paransi merkitsevästi liikkumiskykyä. Nämä myönteiset vaikutukset säilyivät 12 viikon pituisten hoitajaksojen ajan.

Potilailla, joilla oli akuutti kihtihoito, 120 mg etorikoksibia kerran vuorokaudessa kahdeksan vuorokauden ajan lievensi keskivaikeaa ja erittäin kovaa nivelkipua sekä tulehdusta yhtä tehokkaasti kuin 50 mg indometasiinia kolmesti vuorokaudessa. Kivun lieveneminen alkoi jo neljä tuntia hoidon aloittamisesta.

Etorikoksibin vaikutuksen alkamista mittaavissa tutkimuksissa etorikoksibin vaikutus alkoi jo 24 minuutin kuluttua lääkkeen ottamisesta.

Kahdessa 12 viikon kestoisessa kaksoissokkoutetussa endoskopiitutkimuksessa maha-pohjukaissuolihaavan ilmaantuvuus oli merkitsevästi pienempi potilailla, jotka olivat saaneet 120 mg etorikoksibia kerran vuorokaudessa, kuin potilailla, jotka olivat saaneet joko 500 mg naprokseenia kahdesti vuorokaudessa tai 800 mg ibuprofeenia kolmesti vuorokaudessa. Maha-pohjukaissuolihaavan ilmaantuvuus oli suurempi etorikoksibia saaneilla potilailla kuin plaseboa saaneilla potilailla.

Yhteensä noin 4000 nivelrikkoa, nivelreumaa tai kroonista alaselkäkipua sairastavaa potilasta käsittäneen kahdeksan kliinisen tutkimuksen etukäteen määritellyssä yhteisanalyysissä selvitettiin seuraavien päätetapahtumien ilmaantuvuudet: (1) tutkimuksen keskeyttäminen ylävatsaoireiden vuoksi; (2) tutkimuksen keskeyttäminen minkä tahansa maha-suolikanavaan kohdistuneen haittavaikutuksen vuoksi; (3) mahalaukun limakalvoa suojaavan lääkityksen aloittaminen ja (4) minkä tahansa maha-suolikanavan lääkityksen aloittaminen. Näiden päätetapahtumien ilmaantuvuus oli noin 50 % pienempi etorikoksibia (60, 90 tai 120 mg vuorokaudessa) saaneilla potilailla kuin potilailla, jotka olivat saaneet 500 mg naprokseenia kahdesti vuorokaudessa tai 50 mg diklofenaakkia kolmesti vuorokaudessa. Etorikoksibin ja plasebon välillä ei ollut tilastollisesti merkitseviä eroja.

Randomoituun, kaksoissokkoutettuun, plasebokontrolloituun rinnakkaisryhmätutkimukseen osallistui 60-85 -vuotiaita henkilöitä, jotka olivat natriumdieetillä (200 mmol/vrk). Tutkimuksessa arvioitiin 15 vuorokautta kestäneen etorikoksibi- (90 mg), selekoksibi- (200 mg kahdesti vuorokaudessa), naprokseeni- (500 mg kahdesti vuorokaudessa) ja plasebohoidon vaikutusta virtsan natriumin eritykseen, verenpaineeseen ja muihin munuaisten toimintaa mittaaviin muuttujiin. Etorikoksibin, selekoksibin ja naprokseenin vaikutukset virtsan natriumin eritykseen olivat samanlaiset koko kahden viikon hoidon ajan. Kaikki aktiivivertailuaineet aiheuttivat systolisen verenpaineen kohoamisen verrattuna plaseboon. Etorikoksibihoitoon liittyi kuitenkin tilastollisesti merkitsevä verenpaineen nousu hoidon 14. päivänä verrattuna selekoksibiin ja naprokseeniin (keskimääräinen muutos systolisen verenpaineen lähtötasosta: etorikoksibi 7,7 mmHg, selekoksibi 2,4 mmHg, naprokseeni 3,6 mmHg).

## 5.2 Farmakokinetiikka

### *Imeytyminen*

Suun kautta annettu etorikoksibi imeytyy hyvin. Valmisteen absoluuttinen hyötyosuus on noin 100 %. Kun paastonneille aikuisille annettiin etorikoksibia 120 mg kerran vuorokaudessa ja lääkkeen pitoisuus oli saavuttanut vakaan tilan, huippupitoisuus plasmassa (geometrinen keskiarvo  $C_{max} = 3,6$  mikrog/ml) todettiin noin yhden tunnin kuluttua ( $T_{max}$ ) annoksen antamisesta. Pitoisuuskäyrän alle jäävän pinta-alan ( $AUC_{0-24h}$ ) geometrinen keskiarvo oli 37,8 mikrog•h/ml. Etorikoksibin farmakokinetiikka on lineaarinen käytetyllä annosalueella.

Ruoalla (runsasrasvainen ateria) ei ollut vaikutusta etorikoksibin imeytyvään osaan 120 mg:n annoksesta. Ruoka vaikutti etorikoksibin imeytymisnopeuteen:  $C_{max}$ -arvo pieneni 36 % ja  $T_{max}$  piteni kahdella tunnilla. Näitä havaintoja ei pidetä kliinisesti merkittävänä. Kliinisissä lääketutkimuksissa etorikoksibi annosteltiin ruokailuista riippumattomasti.

### *Jakaantuminen*

Kun etorikoksibin pitoisuus ihmisen plasmassa on 0,05-5 mikrog/ml, noin 92 % etorikoksibista on sitoutuneena plasman proteiineihin. Etorikoksibin vakaan tilan jakaantumistilavuus ( $V_{dss}$ ) on noin 120 l.

Etorikoksibi läpäisee rotan ja kaniinin istukan sekä rotan veri-aivoesteen.

### *Metaboloituminen*

Etorikoksibi metaboloituu voimakkaasti siten, että alle 1 % annoksesta erittyy muuttumattomana yhdisteenä virtsaan. Etorikoksibin merkittävintä metaboliareittiä 6'-hydroksimetyyli-johdannaiseksi katalysoivat sytokromi P-450 -isoentsyymit. Isoentsyymi 3A4 osallistuu etorikoksibin metaboliaan *in vivo*. *In vitro* -tutkimukset osoittavat, että isoentsyymeistä myös 2D6, 2C9, 1A2 ja 2C19 katalysoivat päämetaboliareittiä. Näiden isoentsyymien kvantitatiivisia osuuksia ei ole tutkittu *in vivo*.

Ihmisellä on tunnistettu viisi etorikoksibin metaboliittia. Etorikoksibin päämetaboliitti on 6'-karboksyylihydroksijohdannainen, joka muodostuu 6'-hydroksimetyyli-johdannaisen edelleen hapettuessa. Näillä päämetaboliiteilla joko ei ole lainkaan mitattavissa olevaa aktiivisuutta, tai niillä on vain heikko syklo-oksigenaasi 2:ta inhiboiva aktiivisuus. Kumpikaan näistä metaboliiteista ei inhiboi syklo-oksigenaasi 1 -entsyymiä.

#### *Eliminaatio*

Kun terveille koehenkilöille annettiin laskimoon 25 mg radioaktiivisesti merkittyä etorikoksibia, 70 % radioaktiivisuudesta erittyi virtsaan ja 20 % ulosteiden mukana. Erittyneet yhdisteet olivat pääasiassa etorikoksibin metaboliitteja. Vähemmän kuin 2 % annoksesta erittyi muuttumattomana yhdisteenä.

Etorikoksibi poistuu elimistöstä lähes yksinomaan metaboloituneena virtsan mukana. Kun etorikoksibia annetaan 120 mg kerran vuorokaudessa, etorikoksibipitoisuus saavuttaa vakaan tilan seitsemässä vuorokaudessa. Kumulaatiosuhde on noin 2, jota vastaava puoliintumisaika on noin 22 tuntia. Laskimoon annetun 25 mg:n etorikoksibiannoksen arvioitu plasmapuhdistuma on noin 50 ml/min.

#### *Farmakokinetiikka eri potilasryhmissä*

*Iäkkäät potilaat:* Lääkkeen farmakokinetiikka on samankaltainen iäkkäillä (65-vuotiailla ja tätä vanhemmilla) ja nuoremmilla potilailla.

*Sukupuoli:* Etorikoksibin farmakokinetiikka on samankaltainen miehillä ja naisilla.

*Maksan vajaatoiminta:* Keskimääräinen AUC-arvo oli noin 16 % suurempi lievää maksan toimintahäiriötä (Child-Pugh -pistemäärä 5-6) sairastavilla potilailla, joille annettiin 60 mg etorikoksibia kerran vuorokaudessa, kuin saman annoksen saaneilla terveillä koehenkilöillä. Keskimääräinen AUC-arvo oli samaa luokkaa keskivaikeaa maksan toimintahäiriötä (Child-Pugh -pistemäärä 7-9) sairastavilla potilailla, joille annettiin 60 mg etorikoksibia **joka toinen päivä**, kuin terveillä koehenkilöillä, joille annettiin 60 mg etorikoksibia kerran vuorokaudessa. Vaikea-asteista maksan toimintahäiriötä (Child-Pugh -pistemäärä vähintään 10) sairastavilla potilailla ei ole tehty kliinisiä eikä farmakokineettisiä etorikoksibitutkimuksia. (Ks. kohdat 4.2 ja 4.3.)

*Munuaisten vajaatoiminta:* Etorikoksibin farmakokinetiikka 120 mg:n kerta-annoksen jälkeen ei ollut merkittävästi erilainen keskivaikeaa tai vaikea-asteista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ja loppuvaiheeseen edennyttä munuaistautia sairastavilla hemodialyysipotilailla kuin terveillä koehenkilöillä. Hemodialyysin vaikutus lääkkeen poistumiseen oli merkityksetön (dialyysipuhdistuma noin 50 ml/min). (Ks. kohdat 4.3 ja 4.4.)

*Lapsipotilaat:* Etorikoksibin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu alle 12-vuotiailla lapsilla.

Nuorilla (n = 16; ikä 12-17 vuotta) tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa lääkkeen farmakokinetiikka oli samankaltainen 40-60 kg painavilla nuorilla, joille annettiin 60 mg etorikoksibia kerran vuorokaudessa, ja yli 60 kg painavilla nuorilla, joille annettiin 90 mg etorikoksibia kerran vuorokaudessa, kuin aikuisilla, joille annettiin 90 mg etorikoksibia kerran vuorokaudessa. Etorikoksibin turvallisuutta ja tehokkuutta lapsipotilailla ei ole tutkittu. (Ks. kohta 4.2 *Lapsipotilaat*.)

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Prekliinisissä tutkimuksissa etorikoksibi ei ole osoittautunut genotoksiseksi. Etorikoksibilla ei ollut karsinogeenista vaikutusta hiiriin. Rotille kehittyi hepatosellulaarisia ja kilpirauhasen follikkelisolujen adenoomia, kun niille annettiin etorikoksibia noin kahden vuoden ajan vuorokausiannoksena, joka oli yli kaksinkertainen ihmisen vuorokausiannoksen (90 mg) aikaansaamaan systeemiseen altistukseen verrattuna. Näiden rotilla havaittujen hepatosellulaaristen ja kilpirauhasen follikkelisolujen adenoomien katsotaan johtuvan rotalle ominaisesta maksan sytokromi P-450 -entsyymien indusoitumisesta. Etorikoksibin ei ole todettu indusoivan ihmisen maksan sytokromi 3A -isoentsyymejä.

Rotilla etorikoksibin aiheuttama ruoansulatuskanavaan kohdistuva toksisuus lisääntyi annoksen kasvaessa ja altistuksen pidentyessä. Neljätoista viikkoa kestäneessä toksisuustutkimuksessa etorikoksibi aiheutti maha-suolikanavan haavaumia rotille annoksilla, joiden aikaansaama altistus oli suurempi kuin ihmisen terapeuttisen annoksen aikaansaama altistus. Myös 53- ja 106-viikkoisissa toksisuustutkimuksissa havaittiin maha-suolikanavan haavaumia etorikoksibialtistuksilla, jotka olivat verrattavissa ihmisellä terapeuttisella annoksella aiheutettuun altistukseen. Koirilla suuri etorikoksibialtistus aiheutti poikkeavuuksia munuaisissa ja maha-suolikanavassa.

Lisääntymistoksisuustutkimuksissa etorikoksibi ei ollut teratogeeninen rotalle annoksella 15 mg/kg/vrk (annos oli noin puolitoistakertainen 90 mg:n vuorokausiannoksen ihmisellä aikaansaamaan systeemiseen altistukseen verrattuna). Kaniinien sikiöissä ei havaittu hoitoon liittyviä ulkoisia tai luuston epämuodostumia. Kardiovaskulaarisia epämuodostumia todettiin etorikoksibia saaneilla kaniineilla harvoin. Vaikutus ei ollut suhteessa annokseen eikä syy-yhteyttä etorikoksibihoitoon ole vahvistettu. Ihmisen vuorokausiannoksen (90 mg) aikaansaamaa systeemistä altistusta vastaavat ja tätä pienemmät etorikoksibiannokset eivät vaikuttaneet rottien ja kaniinien alkioihin ja sikiöihin. Sen sijaan ihmisen altistukseen verrattuna puolitoistakertainen tai tätä suurempi etorikoksibialtistus lisäsi alkuiden ja sikiöiden kuolleisuutta. (Ks. kohdat 4.3 ja 4.6.)

Imettävillä rotilla maitoon erittyvän etorikoksibin pitoisuus on noin kaksinkertainen verrattuna plasman etorikoksibipitoisuuteen. Kun imettävät rotat olivat saaneet etorikoksibia, poikasten paino laski.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

*Tabletin ydin:*

Vedetön kalsiumvetyfosfaatti, kroskarmelloosinatrium, magnesiumstearaatti, mikrokiteinen selluloosa.

*Tabletin päällyste:*

Karnaubavaha, laktoosimonohydraatti, hypromelloosi, titaanidioksidi (E171), glyseroltriaseaatti. 60 mg:n ja 120 mg:n tabletit sisältävät myös indigokarmiinilakkaa (E132) ja keltaista rautaoksidia (E172).

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Purkit: pidä pakkaus tiiviisti suljettuna.

Läpipainopakkaukset: säilytä alkuperäisessä pakkauksessa.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Alumiini/alumiini -läpipainopakkaus, jossa on 2, 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 98 tai 100 tablettia.

Alumiini/alumiini -läpipainopakkaus (yksittäispakattu), jossa on 50 tai 100 tablettia.

Valkoinen, pyöreä HDPE-purkki, jossa on valkoinen polypropeenisoljin ja jossa on 30 tai 90 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Käyttö- ja käsittely- sekä hävittämisohjeet**

Ei erityisohjeita.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

*Täytetään kansallisesti.*

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

*Täytetään kansallisesti.*

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Kuukausi, päivä, vuosi

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Kuukausi, päivä, vuosi

**LIITE IV**  
**MYYNTELUVAN EHDOT**

## Myyntiluvanhaltijaa koskevat seuranta-toimenpiteet

CHMP:n pyynnön perusteella myyntiluvan haltija on suostunut toimittamaan tiedot seuraavista seuranta-toimenpiteistä:

<b>Aihe</b>	<b>Kuvaus</b>
Kliiniset näkökohdat 1	Myyntiluvan haltija sitoutuu antamaan CHMP:lle tiedot sydän- ja verisuoniturvallisuutta sekä gastrointestinaalista turvallisuutta selvittävien MEDAL- ja EDGE II -tutkimusten tuloksista, kun ne ovat valmistuneet, ja toimittaa tarvittaessa niitä koskevia päivitettyjä tietoja.
Kliiniset näkökohdat 2	Potilaiden altistumista etorikoksibille seurataan jatkossakin GPRD-tietokannan perusteella ja arvioidaan havainnoivan (havainnoivien) tutkimuksen (tutkimusten) mahdollista osuutta tietoihin.  Deskriptiivinen tutkimussuunnitelma toimitetaan CHMP:lle.
Kliiniset näkökohdat 3	Valmisteyhteenvetoon tehtävistä lisämuutoksista ilmoitetaan viipymättä terveydenhoidon ammattilaisille ja tiedot viedään viipymättä painettuihin tuotetietoihin ja tuotetta koskeville internetsivustoille.
Kliiniset näkökohdat 4	Lääketurvasuunnitelma toteutetaan sellaisena kuin siitä ilmoitettiin CHMP:n kokouksessa toukokuussa 2005 ja sellaisena kuin se esitettiin vastauksessa arviointilausuntoon 10.5.2005.