

LIITE I

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

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

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

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
	2003 PC Haarleem, Alankomaat				
Suomi	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Alankomaat	Arcoxia	60 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Suomi	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Alankomaat	Arcoxia	90 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Suomi	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Alankomaat	Arcoxia	120 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Suomi	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Alankomaat	Turox	60 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Suomi	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Alankomaat	Turox	90 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Suomi	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Alankomaat	Turox	120 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Kreikka	Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme Tatoiou Street. 18 th Km Athens-	Arcoxia	60 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
	Lamia National Road 14671Nea Erythrea, Athens Kreikka				
Kreikka	Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme Tatoiou Street. 18 th Km Athens- Lamia National Road 14671Nea Erythrea, Athens Kreikka	Arcoxia	90 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Kreikka	Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme Tatoiou Street. 18 th Km Athens- Lamia National Road 14671Nea Erythrea, Athens Kreikka	Arcoxia	120 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Kreikka	Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme Tatoiou Street. 18 th Km Athens- Lamia National Road 14671Nea Erythrea, Athens Kreikka	Turox	60 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Kreikka	Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme Tatoiou Street. 18 th Km Athens- Lamia National Road 14671Nea Erythrea, Athens Kreikka	Turox	90 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
	Lamia National Road 14671 Nea Erythrea, Athens Kreikka				
Kreikka	Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme Tatoiou Street. 18 th Km Athens- Lamia National Road 14671 Nea Erythrea, Athens Kreikka	Turox	120 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Islanti	Merck Sharp & Dohme B.V., Waaderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Alankomaat	Arcoxia	60 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Islanti	Merck Sharp & Dohme B.V., Waaderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Alankomaat	Arcoxia	90 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Islanti	Merck Sharp & Dohme B.V., Waaderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Alankomaat	Arcoxia	120 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Irlanti	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Yhdistynyt kuningaskunta	Arcoxia	60 mg	Tabletti	Suun kautta
Irlanti	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU	Arcoxia	90 mg	Tabletti	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
	Yhdistynyt kuningaskunta				
Irlanti	Merck Sharp & Dohme Ltd; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Yhdistynyt kuningaskunta	Arcoxia	120 mg	Tabletti	Suun kautta
Italia	Merck Sharp & Dohme Italia S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Italia	Arcoxia	60 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Italia	Merck Sharp & Dohme Italia S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Italia	Arcoxia	90 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Italia	Merck Sharp & Dohme Italia S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Italia	Arcoxia	120 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Italia	Istituto Gentili S.p.A. Via Mazzini, 112 I-56125 Pisa Italia	Algix	60 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Italia	Istituto Gentili S.p.A. Via Mazzini, 112 I-56100 Pisa Italia	Algix	90mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Italia	Istituto Gentili S.p.A. Via Mazzini, 112 I-56125 Pisa Italia	Algix	120 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Italia	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Italia	Recoxib	60 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Italia	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Italia	Recoxib	90mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Italia	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Italia	Recoxib	120 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Italia	Addenda Pharma S.r.l. Viale Shakespeare, 47 00100 Roma Italia	Tauxib	60 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Italia	Addenda Pharma S.r.l. Viale Shakespeare, 47 00100 Roma Italia	Tauxib	90 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Italia	Addenda Pharma S.r.l. Viale Shakespeare, 47 00100 Roma Italia	Tauxib	120 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bruxelles BELGIA	Arcoxia	60 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bruxelles BELGIA	Arcoxia	90 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bruxelles BELGIA	Arcoxia	120 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bruxelles BELGIA	Ranaxox	60 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bruxelles BELGIA	Ranaxox	90 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bruxelles BELGIA	Ranaxox	120 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Alankomaat	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39 P.O. Box 581 2003 PC Haarlem Alankomaat	Arcoxia 60	60 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Alankomaat	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Alankomaat	Arcoxia 90	90mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Alankomaat	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Alankomaat	Arcoxia 120	120 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Alankomaat	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Alankomaat	Auxib 60	60 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Alankomaat	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Alankomaat	Auxib 90	90 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Alankomaat	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Alankomaat	Auxib 120	120 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Norja	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Alankomaat	Arcoxia	60 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Norja	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 NL-2003 PC Haarlem Alankomaat	Arcoxia	90 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Norja	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 NL-2003 PC Haarlem Alankomaat	Arcoxia	120 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Portugali	Merck Sharp & Dohme, (Portugali)	Arcoxia	60 mg	Tabletti,	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
	Lda. Quinta da Fonte, Edifício Vasco da Gama n.º 19, Porto Salvo 2780-730 Paço d' Arcos Portugali			kalvopäällysteinen	
Portugali	Merck Sharp & Dohme, (Portugali) Lda. Quinta da Fonte, Edifício Vasco da Gama n.º 19, Porto Salvo 2780-730 Paço d' Arcos Portugali	Arcoxia	90 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Portugali	Merck Sharp & Dohme, (Portugali) Lda. Quinta da Fonte, Edifício Vasco da Gama n.º 19, Porto Salvo 2780-730 Paço d' Arcos Portugali	Arcoxia	120 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Portugali	PortugaliPortugaliLaboratórios BIA-Portela S.A. Av. Da Siderurgia Nacional, 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugali	Exxiv	60 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Portugali	Laboratórios BIA-Portela S.A. Av. Da Siderurgia Nacional, 4745-457 S. Mamede do Coronado PortugaliPortugaliPortugali	Exxiv	90 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Portugali	Laboratórios BIA-Portela S.A. Av. Da Siderurgia Nacional, 4745-457 S. Mamede do Coronado PortugaliPortugaliPortugali	Exxiv	120 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Portugali	Farmacox - Companhia Farmacêutica, Lda Quinta da Fonte, Ed. Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo	Turox	60 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
	2780-730 Paço D'Arcos Portugali				
Portugali	Farmacox - Companhia Farmacêutica, Lda Quinta da Fonte, Ed. Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo 2780-730 Paço D'Arcos Portugali	Turox	90mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Portugali	Farmacox - Companhia Farmacêutica, Lda Quinta da Fonte, Ed. Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo 2780-730 Paço D'Arcos Portugali	Turox	120 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Espanja	Merck Sharp & Dohme de Espana, S.A. c/ Josefa Valcarcel 38 28027 Madrid Espanja	Arcoxia	60 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Espanja	Merck Sharp & Dohme de Espana, S.A. c/ Josefa Valcarcel 38 28027 Madrid Espanja	Arcoxia	90 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Espanja	Merck Sharp & Dohme de Espana, S.A. c/ Josefa Valcarcel 38 28027 Madrid Espanja	Arcoxia	120 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Espanja	Laboratorios Abello c/ Josefa Valcarcel 38 28027 Madrid Espanja	Exxiv	60 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Espanja	Laboratorios Abello	Exxiv	90 mg	Tabletti,	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
	c/ Josefa Valcarcel 38 28027 Madrid Espanja			kalvopäällysteinen	
Espanja	Laboratorios Abello c/ Josefa Valcarcel 38 28027 Madrid Espanja	Exxiv	120 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Ruotsi	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Alankomaat	Arcoxia	60 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Ruotsi	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Alankomaat	Arcoxia	90 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Ruotsi	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Alankomaat	Arcoxia	120 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Ruotsi	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Alankomaat	Turox	60 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Ruotsi	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Alankomaat	Turox	90 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Ruotsi	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Alankomaat	Turox	120 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Yhdistynyt kuningaskunta	Merck, Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Yhdistynyt kuningaskunta	Arcoxia	60 mg	Tabletti	Suun kautta
Yhdistynyt kuningaskunta	Merck, Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Yhdistynyt kuningaskunta	Arcoxia	90 mg	Tabletti	Suun kautta
Yhdistynyt kuningaskunta	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Yhdistynyt kuningaskunta	Arcoxia	120 mg	Tabletti	Suun kautta

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

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
kuningaskunta	Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Yhdistynyt kuningaskunta				
Yhdistynyt kuningaskunta	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Yhdistynyt kuningaskunta	Turox	120 mg	Tabletti	Suun kautta

LIITE II

**EMEA:N ESITTÄMÄT TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA
VALMISTEYHTEENVEDON MUUTTAMISEN PERUSTEET**

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

YHTEENVETO SELEKOKSIBIA, ETORIKOKSIBIA, PAREKOKSIBIA, ROFEKOKSIBIA JA VALDEKOKSIBIA SISÄLTÄVIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TIETEELISESTÄ ARVIOINNISTA

- JOHDANTO

COX-2-salpaajat selekoksibi, etorikoksibi, rofekoksibi, parekoksibi ja valdekoksibi ovat verrattain uusi ryhmä aineita, joiden yhteinen farmakologinen tehtävä on syklo-oksigenaasi-2:n selektiivinen salpaaminen. COX-2-salpaajilla on alettu hoitaa potilaita, joilla on krooninen tulehduksellinen rappeumasairaus, kuten nivelreuma tai niveltulehdus.

Rofekoksibi ja selekoksibi hyväksyttiin EU:ssa ensin näitä käyttöaiheita varten, ja sen jälkeen rofekoksibi hyväksyttiin akuutin kivun sekä primaarisen dysmenorran aiheuttaman kivun hoitoon. Etorikoksibi hyväksyttiin myöhemmin reumasairauksien, kuten kihdin, hoitoon joissakin EU:n jäsenvaltioissa. Valdekoksibi on hyväksytty reumaan liittyvien käyttöaiheiden ja primaarisen dysmenorran osalta. Hyväksyntä annettiin pyyntöä koskevan menettelyn alettua. Parekoksibi, joka on valdekoksibin aihiolääke, on hyväksytty leikkauksen jälkeisen kivun lyhytaikaiseen hoitoon laskimon-tai lihaksensisäisesti käytettynä. Selekoksimille hyväksyttiin lokakuussa 2003 harvinaislääkekäyttöaihe (adenomatosis familiaris).

COX-2-salpaajia on tutkittu laajoissa kliinisissä tutkimuksissa, ja niistä on nykyään olemassa runsaasti niin toksikologista, farmakologista, kliinistä kuin epidemiologista tietoa. Kun nämä lääkkeet hyväksyttiin alun perin, ei ollut riittävästi tietoa siitä, miten suotuisia ne olivat nivelreuma- ja niveltulehduspotilaiden hoidossa pitkällä aikavälillä tavallisiin NSAID-lääkkeisiin verrattuna. Lisäksi COX-2-salpaajien normaalikäytön eli kliinisten tutkimusten ulkopuolisen käytön siedettävyydestä tiedot olivat rajallisia niin kuin melkein kaikkien yleiseen käyttöön otettavien uusien kemiallisten yhdisteiden. Niistä ja varsinkin gastrointestinaalisesta siedettävyydestä on tehty ja julkaistu laajoja kliinisiä kokeita (VIGOR: rofekoksibi vs. naprokseeni, CLASS: selekoksibi vs. diklofenaakki tai ibuprofeeni), joissa on käytetty suuria annoksia.

Ranska esitti heinäkuussa 2002 CPMP:lle muutetun direktiivin 2001/83/ETY 31 artiklan mukaisen pyynnön siitä, pitäisikö COX-2-salpaajia sisältävien lääkevalmisteiden (selekoksibi, etorikoksibi, rofekoksibi, valdekoksibi ja parekoksibi) myyntiluvat pitää voimassa, muuttaa, lykätä tai peruuttaa arvioimalla uudelleen tämän luokan tuotteiden hyöty-riskiprofiilin.

CPMP päätti 23. - 25. heinäkuuta 2002 pidetyssä kokouksessa aloittaa muutetun direktiivin 2001/83/ETY 31 artiklan mukaisen menettelyn selekoksibia, etorikoksibia, parekoksibia, rofekoksibia ja valdekoksibia sisältävien lääkevalmisteiden osalta. Esitetyt kysymykset liittyivät gastrointestinaaliseen ja kardiovaskulaariseen turvallisuuteen. Lokakuussa 2002 CPMP esitti lisäkysymyksiä COX-2-salpaajahoidon saaneiden potilaiden vakavista yliherkkyysoireista (anafylaksi ja angioedeema) ja vakavista iho-oireista, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymästä, toksisesta epidermaalaisesta nekrolyysista, monimuotoisesta punavihoittumasta ja kesivästä ihottumasta.

- TEHOKKUUSSAIKAT

Etorikoksibian tehokkuus on todettu nivelreuman tai niveltulehduksen ja kihdin aiheuttaman kivun hoidossa. Sen tehokkuus oli ylivoimainen lumelääkkeeseen ja samankaltaisiin sekä ei-selektiivisiin NSAID-lääkkeisiin (diklofenaakki, naprokseeni, ibuprofeeni) nähden vertailevissa kliinisissä tutkimuksissa, kun annoksen vahvuus ja hoidon kesto olivat samat.

- TURVALLISUUSSEIKAT

Gastrointestinaalinen toksisuus

Saatavilla olevat tiedot mahasuolikanavan perforaatioista, haavaumista ja verenvuodosta viittaavat siihen, ettei COX-2-salpaajien merkittävää ja yhdenmukaista gastrointestinaalista hyötyä perinteisiin NSAID-lääkkeisiin verrattuna ole osoitettu. Nimenomaan etorikoksibia varten toimitetuissa kliinisissä tiedoissa gastrointestinaalinen etu vastasi naprokseenin etuja. Vertaileva tutkimustieto etorikoksibin ja ibuprofeenin tai diklofenaakin gastrointestinaalisesta turvallisuudesta oli vähäistä. Luottamusvälit olivat suuria, minkä vuoksi johtopäätöksiä ei voitu esittää.

CPMP päätti lisätä kaikkien COX-2-salpaajien valmisteyhteenvedon kohtaan 4.4 ”Varoitukset ja käyttöä koskevat varotoimet” ja kohtaan 5.1 ”Farmakodynamiikka” yleishuomautuksen potilaista, joilla NSAID-lääkkeet aiheuttavat gastrointestinaalisten komplikaatioiden vaaran.

Ei tiedetä, onko COX-2-salpaajien toksisuusprofiili asetyylisalisylihapon yhteydessä huonompi kuin perinteisten NSAID-lääkkeiden ja asetyylisalisylihapon, mutta ainakaan ylivertauisuudesta ei ole todisteita. Nykyisten etorikoksibia koskevien tietojen perusteella vaaditaan, että tuotetietoihin lisätään gastrointestinaalisen toksisuuden mahdollinen nousu COX-2-salpaajiin tai pelkästään asetyylisalisylihappon verrattuna.

Arvioituaan muita COX-2-salpaajia koskevia tietoja CPMP päätti lisäksi päivittää valmisteyhteenvedon kohdan 4.4 ”Varoitukset ja käyttöä koskevat varotoimet”, jossa käsitellään kaikkia COX-2-salpaajia ja samanaikaista hoitoa, ja lisätä siihen asetyylisalisylihapon.

Kardiovaskulaarinen toksisuus

Nykyiset prekliiniset tiedot herättivät kysymyksen kardiovaskulaarisesta turvallisuudesta ja erityisesti sydäninfarktista (MI), joskin ristiriitaisia tuloksia on saatu. Joidenkin COX-1-salpaavien NSAID-lääkkeiden ja selektiivisten COX-2-salpaajien välinen ero verihitaleiden yhteenliittymistä ehkäisevässä vaikutuksessa voi olla kliinisesti merkittävä, jos potilaalla on veritukkotulppauman vaara. Etorikoksibia koskeva kliininen turvatietokanta on pieni, mutta verrattuna naprokseenin käyttöön etorikoksibin käyttöön saattaa liittyä suurempi sydän- ja verisuonisairauksien riski. Toisin kuin COX-1-salpaavien NSAID-lääkkeiden, COX-2-salpaajien kuten etorikoksibin hoitoannokset eivät ehkäise verihitaleiden yhteenliittymistä. COX-2-salpaajat saattavat olla hieman vähemmän turvallisia sydän- ja verisuonisairauksien riskin suhteen kuin perinteiset NSAID-lääkkeet. Siksi kaikkien COX-2-salpaajien eli myös etorikoksibin valmisteyhteenvedon kohtaan 4.4 ”Varoitukset ja käyttöä koskevat varotoimet” on lisättävä varoitus potilaista, joilla on aiempi sydän- tai verisuonisairaus tai jotka käyttävät pieniä annoksia asetyylisalisylihappon kardiovaskulaaristen tromboembolioiden ehkäisyyn. Koska etorikoksibin gastrointestinaalista siedettävyyttä koskevat laajat tutkimukset ovat kesken, arviointi on tehtävä tutkimustulosten julkaisemisen jälkeen.

Yliherkkyys ja vakavat ihoreaktiot

Kliinisissä tutkimuksissa ja myynninaikaisessa ensimmäistä markkinointivuotta koskevassa seurannassa etorikoksibin osalta on havaittu joitakin iho-oiretapauksia tai yliherkkyysreaktioita. Tietokannan koon huomioon ottaen etorikoksibin aiheuttamat mahdolliset iho-oireet ja yliherkkyysreaktiot on otettava huomioon.

Lisäksi muiden COX-2-salpaajien osalta on raportoitu yksittäisistä vakavista ihohaittavaikutuksista, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymästä ja toksisesta epidermaalaisesta nekrolyysista. Esiintyvyyden absoluuttiset luvut ja arviot viittaavat siihen, että haittavaikutuksia esiintyy erittäin harvoin.

Jotta näihin mahdollisesti hengenvaarallisiin haittavaikutuksiin kiinnitettäisiin huomiota kliinisessä käytännössä, CPMP päätti lisätä kaikkien COX-2-salpaajien valmisteyhteenvedon kohtaan 4.4 ”Varoitukset ja käyttöä koskevat varotoimet” yleishuomautuksen yliherkkydestä ja vakavista ihoreaktioista.

KAIKKIEN COX-2-SALPAAJIEN VALMISTEYHTEENVEDON HARMONISOITU SANAMUOTO

Arvioituaan selekoksibista, etorikoksibista, rofekoksibista, valdekoksibista ja parekoksibista toimitetut tiedot CPMP on hyväksynyt harmonisoidun sanamuodon, joka on sisällytettävä kaikkien tähän pyyntöön tai tieteelliseen arviointiin liittyvien COX-2-salpaajien valmisteyhteenvedoon. Etorikoksibia koskeva sanamuoto on seuraava:

Kohta 4.4 ”Varoitukset ja käyttöä koskevat varotoimet”

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 tulehduskipulääkkeen käytön yhteydessä: iäkkäät potilaat ja potilaat, jotka käyttävät samanaikaisesti jotain muuta tulehduskipulääkettä tai asetyylisalisylihappoa, sekä potilaat, joilla on ollut aikaisemmin maha-suolikanavan sairaus, kuten haavaumia tai ruoansulatuskanavan verenvuotoa.

Ruoansulatuskanavaan kohdistuvien haittavaikutusten riski kasvaa, kun etorikoksibia, jotain muuta COX 2 –inhibiittoria tai tulehduskipulääkettä käytetään samanaikaisesti (myös pieninä annoksina otetun) asetyylisalisylihapon kanssa.

Syklo-oksigenaasi 2:n selektiiviset inhibiittorit eivät korvaa asetyylisalisylihappoa tromboembolisten sydän- ja verisuonitautien profylaksiassa, koska niillä ei ole vaikutusta verihiihtaleiden toimintaan. Koska etorikoksibi ei estä verihiihtaleitten aggregaatiota, mahdollista verihiihtaleitten aggregaatiota estävää hoitoa (esim. asetyylisalisylihapo) ei pidä lopettaa. Tarpeen vaatiessa on harkittava hoidon aloittamista potilaille, jotka ovat vaarassa saada tai joilla on aikaisemmin ollut kardiovaskulaarisia, tromboottisia sairauksia (sydäninfarkti, angina pectoris, iskeeminen sydänsairaus, ateroskleroottinen sydänsairaus, aivoverenkiertohäiriöt, aivoiskemia) tai joille on tehty sepelvaltimoiden ohitusleikkaus tai perifeerinen verisuonileikkaus. (Ks. 4.5 ja 5.1.)

Lääkettä tulee antaa varoen potilaalle, jolla on iskeeminen sydänsairaus COX 2 -selektiivisten inhibiittorien edellä esitetyn farmakodynaamisen ominaisuuden vuoksi. Asianmukaisesti toimenpiteisiin on ryhdyttävä ja harkittava etorikoksibihoidon lopettamista, jos näiden potilaiden tilassa on havaittavissa oireitten pahenemista.

Vakavia ihoreaktioita, kuten eksfoliatiivista dermatiittia, Stevens-Johnsonin syndroomaa ja toksista epidermaalista nekrolyysiä on raportoitu tulehduskipulääkkeiden, mukaanlukien eräiden muiden COX 2 (syklo-oksigenaasi 2) –inhibiittoreiden, käytön yhteydessä. Tätä mahdollisuutta ei voida sulkea pois etorikoksibinkaan osalta (ks. 4.8).

Yliherkkyysoireita (anafylaksia, angioödeema) on raportoitu, kun potilaat ovat saaneet etorikoksibia (ks. 4.8). Etorikoksibihoido on keskeytettävä heti, kun ensimmäiset yliherkkyysoireet ilmaantuvat.

Kohta 5.1 ”Farmakodynamiikka”

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

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.

Eräiden syklo-oksigenaasi 1:tä inhiboivien tulehduskipulääkkeiden ja selektiivisten syklo-oksigenaasi 2:n inhibiittoreiden välinen ero niiden trombosyyttien aggregaatiota estävässä vaikutuksessa saattaa olla kliinisesti merkitsevä hoidettaessa potilaita, joilla on suuri tromboembolioiden vaara. COX 2 – inhibiittorit vähentävät systeemisen (ja siten mahdollisesti endoteelisen) prostasyklinin muodostumista vaikuttamatta verihiihtaleiden tromboksaanisynteesiin. Näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei ole osoitettu.

VALMISTEYHTEENVETOJEN MUUTTAMISEN PERUSTEET

Ottaen huomioon, että

- lääkevalmistekomitea käsitteli muutetun direktiivin 2001/83/ETY 31 artiklan mukaisen pyynnön, joka koski selekoksibia, etorikoksibia, parekoksibia, rofekoksibia ja valdekoksibia sisältäviä lääkevalmisteita
- lääkevalmistekomitean mielestä kyseisten valmisteiden valmisteyhteenvedoihin ei tarvitse lisätä uusia vasta-aiheita
- lääkevalmistekomitea tuli siihen tulokseen, että varoitus selekoksibia, etorikoksibia, parekoksibia, rofekoksibia ja valdekoksibia sisältävien lääkevalmisteiden gastrointestinaalisesta turvallisuudesta ja erityisesti suhteesta asetyylisalisyylihappoon on lisättävä
- lääkevalmistekomitea katsoi, että varoitus selekoksibia, etorikoksibia, parekoksibia, rofekoksibia ja valdekoksibia sisältävien lääkevalmisteiden kardiovaskulaarisesta turvallisuudesta ja lähinnä sydäninfarktin riskistä on lisättävä
- lääkevalmistekomitean mielestä varoitus selekoksibia, etorikoksibia, parekoksibia, rofekoksibia ja valdekoksibia sisältävien lääkevalmisteiden havaituista tai mahdollisista vakavista ihovaikutuksista ja yliherkkyysoireista on lisättävä tai sitä on muutettava
- lääkevalmistekomitea katsoi siitä syystä, että selekoksibia, etorikoksibia, parekoksibia, rofekoksibia ja valdekoksibia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-/riskisuhde on yhä suotuisa,

CPMP suosittelee hakemusten/myyntilupien myöntämistä tai voimassa pitämistä liitteessä I mainituille etorikoksibia sisältäville lääkevalmisteille nivel tulehduksen (OA) tai nivelreuman (RA) oireiden, kivun sekä akuutin kihdin aiheuttamien tulehdusoireiden lievitykseen, muutettuna liitteen III valmisteyhteenvedon mukaisesti.

LIITE III
VALMISTEYHTEENVETO

HUOMIOITAVAA:
OHEINEN VALMISTEYHTEENVETO OLI TÄTÄ 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 TEKSTIÄ.

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. 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.

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 tyhjiin 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.

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 keskivaikkea maksan (Child-Pugh -pistemäärä 7-9), suositeltua annosta 60 mg *joka toinen päivä* ei pidä ylittää.

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joiden maksan toimintahäiriö on keskivaikkea, 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. 4.3, 4.4 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta: Annostuksen muuttaminen ei ole tarpeen potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on vähintään 30 ml/min (ks. 5.2). Etorikoksibin käyttö on vasta-aiheinen, kun potilaan kreatiniinipuhdistuma on alle 30 ml/min (ks. 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. 6.1).

Aktiivinen ulkustauti tai maha-suolikanavan verenvuoto.

Potilaat, jotka ovat saaneet bronkospasmin, akuutin riniitin, nenäpolyyppeja, angioneuroottisen ödeeman, nokkoihottuman tai allergiatyypisiä oireita käytettyään asetyylisalisyylihappoa tai muita tulehduskipulääkkeitä mukaanlukien COX 2 (syklo-oksigenaasi 2) -inhibiittoreita.

Raskaus ja imetys (ks. 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.

Vaikea-asteinen kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka III-IV).

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 tulehduskipulääkkeen käytön yhteydessä: iäkkäät potilaat ja potilaat, jotka käyttävät samanaikaisesti jotain muuta tulehduskipulääkettä tai asetyylisalisyylihappoa, sekä potilaat, joilla on ollut aikaisemmin maha-suolikanavan sairaus, kuten haavaumia tai ruoansulatuskanavan verenvuotoa.

Ruoansulatuskanavaan kohdistuvien haittavaikutusten riski kasvaa, kun etorikoksibia, jotain muuta COX 2 -inhibiittoria tai tulehduskipulääkettä käytetään samanaikaisesti (myös pieninä annoksina otetun) asetyylisalisyylihapon kanssa.

Kardiovaskulaariset vaikutukset

Syklo-oksigenaasi 2:n selektiiviset inhibiittorit eivät korvaa asetyylisalisyylihappoa tromboembolisten sydän- ja verisuonitautien profylaksiassa, koska niillä ei ole vaikutusta verihituleiden toimintaan.

Koska etorikoksibi ei estä verihituleitten aggregaatiota, mahdollista verihituleitten aggregaatiota estävää hoitoa (esim. asetyylisalisyylihappo) ei pidä lopettaa. Tarpeen vaatiessa on harkittava hoidon aloittamista potilaille, jotka ovat vaarassa saada tai joilla on aikaisemmin ollut kardiovaskulaarisia, tromboottisia sairauksia (sydäninfarkti, angina pectoris, iskeeminen sydänsairaus, ateroskleroottinen sydänsairaus, aivoverenkiertohäiriöt, aivoiskemia) tai joille on tehty sepelvaltimoiden ohitusleikkaus tai perifeerinen verisuonileikkaus. (Ks. 4.5 ja 5.1.)

Lääkettä tulee antaa varoen potilaalle, jolla on iskeeminen sydänsairaus COX 2 -selektiivisten inhibiittorien edellä esitetyn farmakodynaamisen ominaisuuden vuoksi. Asianmukaisesti toimenpiteisiin

on ryhdyttävä ja harkittava etorikoksibihoidon lopettamista, jos näiden potilaiden tilassa on havaittavissa oireitten pahenemista.

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 käyttävillä potilailla myös etorikoksibia käyttävillä potilailla on havaittu nesteretentiotia, 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.

Maksan toiminta

Kliinisissä tutkimuksissa noin yhdellä prosentilla potilaista on havaittu kohonneita ALAT- ja/tai ASAT-arvoja (pitoisuus vähintään noin kolminkertainen normaaliarvojen 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 normaaliarvojen ylärajaan verrattuna), etorikoksibilääkitys tulee lopettaa.

Yleistä

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, kuten eksfoliatiivista dermatiittia, Stevens-Johnsonin syndroomaa ja toksista epidermaalista nekrolyysiä on raportoitu tulehduskipulääkkeiden, mukaanlukien eräiden muiden COX 2 (syklo-oksigenaasi 2) –inhibiittoreiden, käytön yhteydessä. Tätä mahdollisuutta ei voida sulkea pois etorikoksibinkaan osalta (ks. 4.8).

Yliherkkyysoireita (anafylaksia, angioödeema) on raportoitu, kun potilaat ovat saaneet etorikoksibia (ks. 4.8). Etorikoksibihoito on keskeytettävä heti, kun ensimmäiset yliherkkyysoireet ilmaantuvat.

Etorikoksibi saattaa peittää kuumeen ja muut tulehdusoireet.

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

Etorikoksibia, kuten ei muitakaan lääkkeitä, joiden tiedetään inhihoivan syklo-oksigenaasia tai prostaglandiinisynteesiä, ei suositella annettavaksi naisille, jotka yrittävät tulla raskaaksi (ks. 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 etorikoksibihoitoa aloitettaessa tai sen annosta muutettaessa (ks. 4.4).

Diureetit ja ACE-estäjät: Tulehduskipuläkkeet saattavat heikentää diureettien ja muiden verenpainelääkkeiden vaikutusta. ACE-estäjän 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. Munuaisten toiminta yleensä palautuu, kun hoito lopetetaan. Nämä yhteisvaikutukset tulee ottaa huomioon annettaessa samanaikaisesti etorikoksibia ja ACE-estäjää.

Asetyyლისისყილიჰაპო: Terveillä koehenkilöillä tehdyssä tutkimuksessa vakaan tilan saavuttanut etorikoksibilääkitys 120 mg kerran vuorokaudessa ei vaikuttanut asetyyლისისყილიჰაპონ (81 mg kerran vuorokaudessa) trombosyyttejä estävään vaikutukseen. Etorikoksibia voidaan käyttää samaan aikaan kuin pieninä annoksina sydän- ja verisuonitautien profylaksiaan käytettävää asetyyლისისყილიჰაპო. Pienten asetyyლისისყილიჰაპოannosten 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* asetyyლისისყილიჰაპოannosten tai muiden tulehduskipuläkkeiden antamista yhdessä etorikoksibin kanssa ei suositella. (Ks. 5.1 ja 4.4.)

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

Farmakokinetiikkaan liittyvät yhteisvaikutukset

Etorikoksibin vaikutus muiden lääkeaineiden farmakokinetiikkaan

Litium: Tulehduskipuläkkeet vähentävät litiumin erittymistä munuaisista ja siten lisäävät litiumin pitoisuutta plasmassa. Veren litiumpitoisuutta on tarpeen mukaan seurattava ja litiumannosta muutettava käytettäessä tulehduskipuläkettä samanaikaisesti litiumin kanssa. Litiumpitoisuutta on seurattava myös silloin, kun 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 etorikoksibia annettiin 120 mg:n annoksena yhdessä ehkäisytablettien (35 mikrog etinyyliestradiolia ja 0,5-1 mg noretisteronia) kanssa joko samalla kertaa tai 12 tunnin välein yhteensä 21 vuorokauden ajan, etinyyliestradiolin vakaan tilan $AUC_{0-24\text{ h}}$ -arvo kasvoi 50-60 %, mutta noretisteronin pitoisuudet eivät yleensä lisääntyneet kliinisesti merkittävästi. Etinyyliestradiolin pitoisuuden lisääntyminen tulee ottaa huomioon valittaessa sopivaa ehkäisytablettia käytettäväksi yhdessä etorikoksibin kanssa. Etinyyliestradiolin pitoisuuden nousu voi lisätä ehkäisytablettien häittävaikutusten esiintyvyyttä (esim. laskimoiden tromboemboliat riskiryhmiin kuuluvilla naisilla).

Prednisoni ja prednisoloni: Lääkeaineiden yhteisvaikutustutkimuksissa etorikoksibi ei vaikuttanut kliinisesti merkittävästi 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 tämän suuruisella 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 metaboloituihin 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 minoksidiiilin) kanssa, jotka metaboloituvat pääasiassa sulfotransferaasien välityksellä.

Etorikoksibin vaikutus sytokromi P-450 -isoentsyymien välityksellä metaboloituihin 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. 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. 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. 4.3). Jos nainen tulee raskaaksi etorikoksibihoidon aikana, on hoito lopetettava.

Imetys

Etorikoksibin erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoja. Etorikoksibi erittyy imettävän rotan maitoon. Etorikoksibia käyttävien naisten ei pidä imettää. (Ks. 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 alaselkävun 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:

Melko harvinaiset: ruokahalun lisääntyminen tai väheneminen, ödeema tai nesteretentio, painon nousu

Psykiatriset häiriöt:

Melko harvinaiset: ahdistuneisuus, masennus, tarkkaavaisuuden heikkeneminen

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

Erittäin harvinaiset: sydäninfarkti

Verisuonisto:

Melko harvinaiset: punastuminen, kohonnut verenpaine

Erittäin harvinaiset: aivoverenvuoto

Hengitystie-elimistö:

Melko harvinaiset: yskä, hengenahdistus, nenäverenvuoto

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-pohjukais-suolihaava, ärtynyt paksusuoli, ruokatorvitulehdus, suun haavaumat, oksentelu

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

Iho ja ihonalainen kudokset:

Melko harvinaiset: mustelmat, kasvojen turvotus, kutina, ihottuma

Erittäin harvinaiset: nokkosihottuma

Tuki- ja liikuntaelimistö:

Melko harvinaiset: lihaskramppit 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. 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, kreatiinfosfokinaasipitoisuuden nousu, hematokriittiarvon lasku, hemoglobiiniarvon lasku, hyperkalemia, leukosyyttien määrän väheneminen, verihiutaleitten määrän väheneminen, seerumin kreatiiniipitoisuuden lisääntyminen, uraattiarvon nousu

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 ja keltaisuus; ihoon ja limakalvoihin kohdistuvat haittavaikutukset ja vaikea-asteiset ihoreaktiot (ks. 4.4).

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 mahalaukun kautta, 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) inhibiittori.

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 tulehduksesta edistävien ärsykkeiden vaikutuksesta, ja sen on esitetty olevan avainasemassa kipua, tulehduksesta 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 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 tulehduskipulääkkeiden ja selektiivisten syklo-oksigenaasi 2:n inhibiittoreiden välinen ero niiden trombosyyttien aggregaatiota estävässä vaikutuksessa saattaa olla kliinisesti merkitsevä hoidettaessa potilaita, joilla on suuri tromboembolioiden vaara. COX 2 -inhibiittorit vähentävät systeemisen (ja siten mahdollisesti endoteelisen) prostasykliinin muodostumista vaikuttamatta verihiiutaleiden trombosyyttien synteesiin. Näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei ole osoitettu.

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 merkittävästi kipuja ja tulehdusta ja paransi merkittävästi 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 endoskopia-tutkimuksessa maha-pohjukaissuolihaavan ilmaantuvuus oli merkittävästi 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 käsitteeneen 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 merkittäviä eroja.

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 (geometrisen keskiarvo $C_{max} = 3,6$ mikrog/ml) todettiin noin yhden tunnin kuluttua (T_{max}) annoksen antamisesta. Pitoisuuskäyrän alle jäävän pinta-alan (AUC_{0-24h}) geometrisen 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'-karboksyylihappo-johdannainen, 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 tutkimuksia. (Ks. 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. 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. 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 adenomia, 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 adenomien katsotaan johtuvan rotalle ominaisesta maksan sytokromi P-450 -entsyymien indusoimisesta. 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 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 alkioiden ja sikiöiden kuolleisuutta. (Ks. 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), glyseroltriasetaatti. 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 polypropeenisoljuri 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

Täydennetään maakohtaisesti.

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ