

I PRIEDAS

**VAISTINIŲ PREPARATŲ PAVADINIMŲ, VAISTO FORMŲ, STIPRUMŲ, VARTOJIMO
BŪDO IR REGISTRAVIMO LIUDIJIMO TURĖTOJŲ SĄRAŠAS VALSTYBĖSE NARĖSE,
NORVEGIJOJE IR ISLANDIJOJE**

<u>Valstybė narė</u>	<u>Registravimo liudijimo turėtojas</u>	<u>Sugavotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Austrija	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Austrija	Arcoxia	60mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Austrija	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Austrija	Arcoxia	90mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Austrija	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Austrija	Arcoxia	120mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Austrija	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Austrija	Auxib	60mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Austrija	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Austrija	Auxib	90mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Austrija	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Austrija	Auxib	120mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Belgija	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Belgija	Arcoxia	60 mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti

<u>Valstybė narė</u>	<u>Registravimo liudijimo turėtojas</u>	<u>Sugalvotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Belgija	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Belgija	Arcoxia	90 mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Belgija	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Belgija	Arcoxia	120 mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Belgija	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Belgija	Ranacox	60 mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Belgija	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Belgija	Ranacox	90 mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Belgija	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Belgija	Ranacox	120 mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Kipras	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nyderlandai	Arcoxia	60 mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti

<u>Valstybė narė</u>	<u>Registavimo liudijimo turėtojas</u>	<u>Sugalvotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Kipras	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nyderlandai	Arcoxia	90 mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Kipras	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nyderlandai	Arcoxia	120 mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Čekijos Respublika	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nyderlandai	Arcoxia	60 mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Čekijos Respublika	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nyderlandai	Arcoxia	90 mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Čekijos Respublika	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nyderlandai	Arcoxia	120 mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Danija	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nyderlandai	Arcoxia	60 mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti

<u>Valstybė narė</u>	<u>Registravimo liudijimo turėtojas</u>	<u>Sugavotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Danija	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nyderlandai	Arcoxia	90 mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Danija	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nyderlandai	Arcoxia	120 mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Estija	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Estija	Arcoxia	60 mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Estija	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Estija	Arcoxia	90 mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Estija	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Estija	Arcoxia	120 mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Suomija	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nyderlandai	Arcoxia	60mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti

<u>Valstybė narė</u>	<u>Registavimo liudijimo turėtojas</u>	<u>Sugalvotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Suomija	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nyderlandai	Arcoxia	90mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Suomija	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nyderlandai	Arcoxia	120mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Suomija	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nyderlandai	Turox	60mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Suomija	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nyderlandai	Turox	90mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Suomija	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nyderlandai	Turox	120mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Vokietija	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Vokietija	Etoricoxib MSD	120 mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti

<u>Valstybė narė</u>	<u>Registravimo liudijimo turėtojas</u>	<u>Sugavotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Vokietija	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Vokietija	Etoricoxib MSD	90 mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Vokietija	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Vokietija	Etoricoxib MSD	60 mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Vokietija	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Vokietija	Auxib	120 mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Vokietija	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Vokietija	Auxib	90 mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Vokietija	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Vokietija	Auxib	60 mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Vokietija	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Vokietija	Arcoxia	120 mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Vokietija	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Vokietija	Arcoxia	90 mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti

<u>Valstybė narė</u>	<u>Registravimo liudijimo turėtojas</u>	<u>Sugavotos pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Vokietija	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Vokietija	Arcoxia	60 mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Graikija	Vianex S.A Tatoiou Street 18 Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Athens Graikija	Arcoxia	60mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Graikija	Vianex S.A Tatoiou Street 18 Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Athens Graikija	Arcoxia	90mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Graikija	Vianex S.A Tatoiou Street 18 Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Athens Graikija	Arcoxia	120mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Graikija	Vianex S.A Tatoiou Street 18 Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Athens Graikija	Turox	60mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti

<u>Valstybė narė</u>	<u>Registavimo liudijimo turėtojas</u>	<u>Sugalvotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Graikija	Vianex S.A Tatoiou Street 18 Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Athens Graikija	Turox	90mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Graikija	Vianex S.A Tatoiou Street 18 Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Athens Graikija	Turox	120mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Vengrija	MSD Hungary Ltd. Alkotás utca 50 H-1123 Budapest Vengrija	Arcoxia	60 mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Vengrija	MSD Hungary Ltd. Alkotás utca 50 H-1123 Budapest Vengrija	Arcoxia	90 mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Vengrija	MSD Hungary Ltd. Alkotás utca 50 H-1123 Budapest Vengrija	Arcoxia	120 mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Islandija	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nyderlandai	Arcoxia	60 mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti

<u>Valstybė narė</u>	<u>Registavimo liudijimo turėtojas</u>	<u>Sugalvotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Islandija	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nyderlandai	Arcoxia	90 mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Islandija	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nyderlandai	Arcoxia	120 mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Airija	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Jungtinė Karalystė	Arcoxia	60 mg	Tabletė	Gerti
Airija	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Jungtinė Karalystė	Arcoxia	90 mg	Tabletė	Gerti
Airija	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Jungtinė Karalystė	Arcoxia	120 mg	Tabletė	Gerti
Italija	Merck Sharp E Dohme Italia S.p.A Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Italija	Arcoxia	60mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti

<u>Valstybė narė</u>	<u>Registravimo liudijimo turėtojas</u>	<u>Sugavotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Italija	Merck Sharp E Dohme Italia S.p.A Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Italija	Arcoxia	90mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Italija	Merck Sharp E Dohme Italia S.p.A Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Italija	Arcoxia	120mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Italija	Istituto Gentili S.p.A. Via Benedetto Croce, 37 I-56125 Pisa Italija	Algix	60mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Italija	Istituto Gentili S.p.A. Via Benedetto Croce, 37 I-56125 Pisa Italija	Algix	90mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Italija	Istituto Gentili S.p.A. Via Benedetto Croce, 37 I-56125 Pisa Italija	Algix	120mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Italija	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Italija	Recoxib	60mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Italija	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Italija	Recoxib	90mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti

<u>Valstvbē narē</u>	<u>Reģistravimo liudijimo turētojas</u>	<u>Sugavotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Italijs	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbioni, 6 I-00191 Roma Italijs	Recoxib	120mg	Plēvele dengta tabletē	Gerti
Italijs	Addenda Pharma S.r.l. Via dei Santi Pietro e Paolo, 30 00144 Roma Italijs	Tauxib	60mg	Plēvele dengta tabletē	Gerti
Italijs	Addenda Pharma S.r.l. Via dei Santi Pietro e Paolo, 30 00144 Roma Italijs	Tauxib	90mg	Plēvele dengta tabletē	Gerti
Italijs	Addenda Pharma S.r.l. Via dei Santi Pietro e Paolo, 30 00144 Roma Italijs	Tauxib	120mg	Plēvele dengta tabletē	Gerti
Latvija	SIA "Merck Sharp & Dohme Latvija" Skanstes iela 13 LV-1013 Riga Latvija	Arcoxia	60 mg	Plēvele dengta tabletē	Gerti
Latvija	SIA "Merck Sharp & Dohme Latvija" Skanstes iela 13 LV-1013 Riga Latvija	Arcoxia	90 mg	Plēvele dengta tabletē	Gerti
Latvija	SIA "Merck Sharp & Dohme Latvija" Skanstes iela 13 LV-1013 Riga Latvija	Arcoxia	120mg	Plēvele dengta tabletē	Gerti

<u>Valstybė narė</u>	<u>Registravimo liudijimo turėtojas</u>	<u>Sugavotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Lietuva	Merck Sharp & Dohme UAB, Lithuania Geležinio Vilko 18A 01112 Vilnius Lietuva	Aroxia	60 mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Lietuva	Merck Sharp & Dohme UAB, Lithuania Geležinio Vilko 18A 01112 Vilnius Lietuva	Aroxia	90 mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Lietuva	Merck Sharp & Dohme UAB, Lithuania Geležinio Vilko 18A 01112 Vilnius Lietuva	Aroxia	120 mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Liuksemburgas	Merck Sharp&Dohme s.a. 1180, Chaussée de Waterloo B-1135 Bruxelles Belgija	Aroxia	60 mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Liuksemburgas	Merck Sharp&Dohme s.a. 1180, Chaussée de Waterloo B-1135 Bruxelles Belgija	Aroxia	90 mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Liuksemburgas	Merck Sharp&Dohme s.a. 1180, Chaussée de Waterloo B-1135 Bruxelles Belgija	Aroxia	120 mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Liuksemburgas	Merck Sharp&Dohme s.a. 1180, Chaussée de Waterloo B-1135 Bruxelles Belgija	Ranacox	60 mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti

<u>Valstybė narė</u>	<u>Registravimo liudijimo turėtojas</u>	<u>Sugavotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Liuksemburgas	Merck Sharp&Dohme s.a. 1180, Chaussée de Waterloo B-1135 Bruxelles Belgija	Ranacox	90 mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Liuksemburgas	Merck Sharp&Dohme s.a. 1180, Chaussée de Waterloo B-1135 Bruxelles Belgija	Ranacox	120mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Malta	Merck Sharp & Dohme Limited Hertfordshire Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Jungtinė Karalystė	Arcoxia	60mg	Tabletė	Gerti
Malta	Merck Sharp & Dohme Limited Hertfordshire Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Jungtinė Karalystė	Arcoxia	90mg	Tabletė	Gerti
Malta	Merck Sharp & Dohme Limited Hertfordshire Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Jungtinė Karalystė	Arcoxia	120mg	Tabletė	Gerti
Nyderlandai	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nyderlandai	Arcoxia	60 mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti

<u>Valstybė narė</u>	<u>Registavimo liudijimo turėtojas</u>	<u>Sugalvotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Nyderlandai	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nyderlandai	Arcoxia	90 mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Nyderlandai	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nyderlandai	Arcoxia	120 mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Nyderlandai	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nyderlandai	Auxib	60 mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Nyderlandai	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nyderlandai	Auxib	90 mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Nyderlandai	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nyderlandai	Auxib	120 mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Norvegija	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nyderlandai	Arcoxia	60 mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti

<u>Valstybė narė</u>	<u>Registravimo liudijimo turėtojas</u>	<u>Sugavotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Norvegija	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nyderlandai	Arcoxia	90 mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Norvegija	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nyderlandai	Arcoxia	120 mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Lenkija	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Puławska 303 02-785 Warszawa Lenkija	Arcoxia	60 mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Lenkija	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Puławska 303 02-785 Warszawa Lenkija	Arcoxia	90 mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Lenkija	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Puławska 303 02-785 Warszawa Lenkija	Arcoxia	120 mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Portugalija	Merck Sharp & Dohme, Lda Quinta Da Fonte Edifício Vasco da Gama, n°19, Porto Salvo 2770-192 Paço d'Arcos Portugalija	Arcoxia	60 mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti

<u>Valstybė narė</u>	<u>Registravimo liudijimo turėtojas</u>	<u>Sugavotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Portugalija	Merck Sharp & Dohme, Lda Quinta Da Fonte Edifício Vasco da Gama, nº19, Porto Salvo 2770-192 Paço d'Arcos Portugalija	Arcoxia	90 mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Portugalija	Merck Sharp & Dohme, Lda Quinta Da Fonte Edifício Vasco da Gama, nº19, Porto Salvo 2770-192 Paço d'Arcos Portugalija	Arcoxia	120 mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Portugalija	Bial-Portela & Ca., S.A. Av. Da Siderurgia Nacional 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugalija	Exxiv	60 mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Portugalija	Bial-Portela & Ca., S.A. Av. Da Siderurgia Nacional 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugalija	Exxiv	90 mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Portugalija	Bial-Portela & Ca., S.A. Av. Da Siderurgia Nacional 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugalija	Exxiv	120 mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Portugalija	Farmacox-Companhia Farmacēutica, Lda. Quinta Da Fonte Edifício Vasco da Gama, nº19, Porto Salvo 2770-192 Paço d'Arcos Portugalija	Turox	60 mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti

<u>Valstybė narė</u>	<u>Registravimo liudijimo turėtojas</u>	<u>Sugalvotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Portugalija	Farmacox-Companhia Farmacêutica, Lda. Quinta Da Fonte Edifício Vasco da Gama, nº19, Porto Salvo 2770-192 Paço d'Arcos Portugalija	Turox	90 mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Portugalija	Farmacox-Companhia Farmacêutica, Lda. Quinta Da Fonte Edifício Vasco da Gama, nº19, Porto Salvo 2770-192 Paço d'Arcos Portugalija	Turox	120 mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Slovakija	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nyderlandai	Arcoxia	60 mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Slovakija	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nyderlandai	Arcoxia	90 mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Slovakija	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nyderlandai	Arcoxia	120 mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Slovėnija	Merck sharp & Dohme Ltd. Šmartinska cesta 140 SI-1000 Ljubljana Slovėnija	Arcoxia	60 mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti

<u>Valstvbē narē</u>	<u>Registravimo liudijimo turētojas</u>	<u>Sugavotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Slovēnija	Merck sharp & Dohme Ltd. Šmartinska cesta 140 SI-1000 Ljubljana Slovēnija	Arcoxia	90 mg	Plēvele dengta tabletē	Gerti
Slovēnija	Merck sharp & Dohme Ltd. Šmartinska cesta 140 SI-1000 Ljubljana Slovēnija	Arcoxia	120 mg	Plēvele dengta tabletē	Gerti
Ispanija	Merck Sharp & Dohme de España S.A. Josefa Valcárcel 38 Madrid 28027 Ispanija	Arcoxia	60mg	Plēvele dengta tabletē	Gerti
Ispanija	Merck Sharp & Dohme de España S.A. Josefa Valcárcel 38 Madrid 28027 Ispanija	Arcoxia	90mg	Plēvele dengta tabletē	Gerti
Ispanija	Merck Sharp & Dohme de España S.A. Josefa Valcárcel 38 Madrid 28027 Ispanija	Arcoxia	120mg	Plēvele dengta tabletē	Gerti
Ispanija	Laboratorios Abelló S.A. Josefa Valcárcel 38 Madrid 28027 Ispanija	Exxiv	60mg	Plēvele dengta tabletē	Gerti
Ispanija	Laboratorios Abelló S.A. Josefa Valcárcel 38 Madrid 28027 Ispanija	Exxiv	90mg	Plēvele dengta tabletē	Gerti

<u>Valstybė narė</u>	<u>Registravimo liudijimo turėtojas</u>	<u>Sugavotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Ispanija	Laboratorios Abelló S.A. Josefa Valcárcel 38 Madrid 28027 Ispanija	Exxiv	120mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Švedija	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nyderlandai	Arcoxia	60 mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Švedija	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nyderlandai	Arcoxia	90 mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Švedija	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nyderlandai	Arcoxia	120 mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Švedija	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nyderlandai	Turox	60 mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Švedija	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nyderlandai	Turox	90 mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti

<u>Valstybė narė</u>	<u>Registavimo liudijimo turėtojas</u>	<u>Sugavotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Švedija	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nyderlandai	Turox	120 mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Jungtinė Karalystė	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Jungtinė Karalystė	Arcoxia	60 mg	Tabletė	Gerti
Jungtinė Karalystė	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Jungtinė Karalystė	Arcoxia	90 mg	Tabletė	Gerti
Jungtinė Karalystė	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Jungtinė Karalystė	Arcoxia	120 mg	Tabletė	Gerti
Jungtinė Karalystė	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Jungtinė Karalystė	Auxib	60 mg	Tabletė	Gerti
Jungtinė Karalystė	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Jungtinė Karalystė	Auxib	90 mg	Tabletė	Gerti

<u>Valstybė narė</u>	<u>Registravimo liudijimo turėtojas</u>	<u>Sugavotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Jungtinė Karalystė	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Jungtinė Karalystė	Auxib	120 mg	Tabletė	Gerti
Jungtinė Karalystė	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Jungtinė Karalystė	Exxiv	60 mg	Tabletė	Gerti
Jungtinė Karalystė	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Jungtinė Karalystė	Exxiv	90 mg	Tabletė	Gerti
Jungtinė Karalystė	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Jungtinė Karalystė	Exxiv	120 mg	Tabletė	Gerti
Jungtinė Karalystė	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Jungtinė Karalystė	Turox	60 mg	Tabletė	Gerti
Jungtinė Karalystė	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Jungtinė Karalystė	Turox	90 mg	Tabletė	Gerti

<u>Valstybė narė</u>	<u>Registravimo liudijimo turėtojas</u>	<u>Sugalvotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Jungtinė Karalystė	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Jungtinė Karalystė	Turox	120 mg	Tabletė	Gerti

II PRIEDAS

EUROPOS VAISTŲ AGENTŪROS PATEIKTOS MOKSLINĖS IŠVADOS IR PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKOS PATAISŲ PAGRINDIMAS

MOKSLINĖS IŠVADOS, PADARYTOS SIEKiant PATAISYTI REGISTRavimo LIUDIJIMĄ

2004 m. rugsėjo mėnesį rofekoksibo (selektyvaus Cox-2 inhibitoriaus) registravimo liudijimo turėtojas (RLT) informavo Europos vaistų agentūrą (EMA), jog naujo klinikinio tyrimo (APPROVe) duomenys apie rofekoksibą atskleidė trombozinių širdies ir kraujagyslių sutrikimų riziką. Dėl šių duomenų 2004 m. rugsėjo 30 d. RLT visame pasaulyje iš rinkos išėmė Vioxx (rofekoksibą) ir iškėlė kitų Cox-2 inhibitorių saugumo klausimą širdies ir kraujagyslių atžvilgiu.

Po diskusijų Žmonėms skirtų vaistų komiteto (CHMP) plenariniame posėdyje 2004 m. spalio mėn. Europos Komisija rekomendavo šiam visuomenės sveikatos klausimui spręsti visais širdies ir kraujagyslių sutrikimų aspektais, įskaitant trombozinius bei širdies ir inkstų sutrikimus Bendrijos kreipimosi procedūrą, remiantis direktyvos 2001/83/EB su pakeitimais dėl decentralizuotu būdu registruotų vaistų, kurių sudėtyje yra celekoksibo, etorikoksibo ir lumirakoksibo, 31 straipsniu, ir peržiūrėjimo procedūrą, remiantis Tarybos reglamento (EEB) Nr. 2309/93 su pakeitimais dėl centralizuotu būdu registruotų vaistų, kurių sudėtyje yra celekoksibo (Onsenal), parekoksibo (Dynastat/Rayzon) ir valdekoksibo (Bextra/Valdyn), 18 straipsniu. Šios procedūros buvo pradėtos 2004 m. lapkričio mėn.

2005 m. vasario mėnesį vykusiame CHMP posėdyje buvo svarstomas širdies ir kraujagyslių saugumo klausimas. CHMP sutiko, jog, siekiant pateikti Preparato charakteristikų santraukoje (PCS) naujas kontraindikacijas ir sugriežtinti išpėjimus ir informaciją apie šalutinį poveikį, būtinas skubus apribojimas širdies ir kraujagyslių saugumo sumetimais (USR). Šis skubus apribojimas saugumo sumetimais buvo inicijuotas 2005 m. vasario 16 d. ir įformintas 2005 m. vasario 17 d.

2005 m. balandžio 7 d. Maisto ir vaistų administracija (FDA) kartu su EMA paprašė Pfizer kompanijos savo iniciatyva išimti iš rinkos Bextra (valdekoksibą). Pfizer sutiko nutraukti Bextra pardavimą ir rinkodarą visame pasaulyje, kol svarstomas neigiamas pavojaus ir naudos santykis, kurį lemia duomenys apie sunkias odos reakcijas.

2005 m. balandžio 20 d. vykusio išklusymo metu Pfizer pristatė duomenų apie valdekoksibo sukeltas sunkias odos reakcijas.

Europos Komisijai pateikus prašymą, esamos klasės taikymo sritis buvo peržiūrėta plačiau, siekiant kartu su širdies ir kraujagyslių saugumo aspektais įtraukti sunkias odos reakcijas.

Nuo 2004 m. lapkričio iki 2005 m. birželio, t. y., 2005 m. sausio 18 d. ir vasario 15 d., RLT pateikė CHMP žodinius paaiškinimus dėl etorikoksibo saugumo širdies ir kraujagyslių sistemai bei odai aspektu.

2005 m. birželio 23 d. CHMP nusprendė, jog:

▪ įvertinus:

- APPROVe klinikinio tyrimo naujus duomenis apie rofekoksibą, kurie atskleidžia trombozinių širdies ir kraujagyslių sutrikimų riziką,
- APC tyrimo metu pateiktus duomenis apie celekoksibą, kurie leidžia manyti, jog padidėjusi sunkių širdies ir kraujagyslių sutrikimų rizika yra susijusi su doze,
- CABG (vainikinės arterijos jungties operacijos) ir CABG II tyrimų metu pateiktus valdekoksibo ir parekoksibo duomenis, kurie parodė didesnę širdies ir kraujagyslių tromboembolinių sutrikimų dažnį gydymo parekoksibu ir valdekoksibu grupėje, lyginant jį su pacientų, kurie gavo placebą, grupe,
- EDGE tyrimo metu gautus ir analizuojant kitų klinikinių tyrimų sukauptus etorikoksibo duomenis, kurie leidžia manyti, jog jis sukelia didesnę trombozinių riziką negu naproksenas,
- Target tyrimo metu gautus lumirakoksibo duomenis, kurie leidžia manyti, jog nežymiai padidėja trombozinių sutrikimų (ypač miokardo infarkto) atvejų, lyginant su naproksenu,

visi turimi duomenys rodo, jog Cox-2 inhibitoriai, kaip klasė, kelia nepageidaujamų reiškinių širdies ir kraujagyslių sistemai pavojų ir Komitetas sutinka, kad yra ryšys tarp vartojimo trukmės ir dozės bei galimybės patirti koki nors širdies ir kraujagyslių sutrikimą.

▪ Įvertinus duomenis apie sunkias odos reakcijas, etorikoksibas siejamas su santykinai mažu sunkių odos reakcijų dažniu. Tačiau dabartiniai vertinimai paremti ribotais duomenimis, o pranešimų mastas sunkiai išmatuojamas.

CHMP jau patvirtino Preparato informacijos pakeitimus, kurie buvo pateikti kaip II tipo variacija, priimta 2005 m. gegužės mėn. po vasario mėn. atlikto skubaus apribojimo saugumo sumetimais, ir pareikalavo pateikti kitus pakeitimus.

Su širdies ir kraujagyslių sistema susijusios Preparato informacijos pakeitimai gali būti apibendrinti taip:

- pridedamas teiginys, jog sprendimas skirti selektyvų Cox-2 inhibitorių turi būti paremtas kiekvienam pacientui galinčios kilti visapusiškos rizikos įvertinimu,
- pridedamas teiginys, kad gydytojai turi skirti mažiausią veiksmingą dozę ir kiek įmanoma trumpiau bei dažnai iš naujo įvertinti poreikį malšinti skausmą,
- informacija papildoma kontraindikacijomis: *Nustatyta išeminė širdies liga ir (arba) galvos smegenų kraujagyslių liga ir periferinė kraujagyslių liga,*
- pridedamas įspėjimas, kad klinikiniai tyrimai leidžia manyti, jog selektyvūs Cox-2 inhibitoriai gali būti siejami su trombozinių sutrikimų pavojumi (ypač miokardo infarktu ir insultu), atitinkamai lyginant su placebo ir nesteroidiniais priešuždegiminiais vaistais,
- pridedamas įspėjimas pacientams, priklausantiems širdies ligų rizikos veiksnių grupei – turintiems aukštą kraujo spaudimą, sergantiems hiperlipidemija (padidėjęs cholesterolio kiekis), diabetu ir rūkantiems,
- pridedamas įspėjimas gydytojams nutraukti šio vaisto skyrimą, jei pacientams gydymo metu pablogėja bet kurios iš aprašytų organų sistemų būklė,
- pridedamas įspėjimas gydytojams, susijęs su hipertenzija ir kraujospūdžio stebėjimu gydymo etorikoksibu metu. Jei kraujospūdis smarkiai padidėja, reikia pagalvoti apie alternatyvų gydymą,
- pridedamas įspėjimas gydytojams atsargiai skirti nesteroidinius priešuždegiminius vaistus kartu su ACE inhibitoriais arba angiotenzino II receptorių antagonistais.

Su sunkiomis nepageidaujamomis odos reakcijomis (SCAR) susijusios Preparato informacijos pakeitimai gali būti apibendrinti taip:

- pridedamas įspėjimas, kad daugeliu atvejų odos reakcijos prasideda per pirmą gydymo mėnesį,
- pridedamas įspėjimas pacientams, kuriems anksčiau yra pasireiškusi alergija bet kokiems vaistams,
- sustiprinamas įspėjimas, pabrėžiant, kad vartojant Cox-2 inhibitorius pasireiškė odos reakcijų, pasibaigusios mirtimi,
- pridedamas išsamesnis pirmų požymių apie odos reakcijas aprašymas, dėl kurių gydymas turi būti nutrauktas.

REGISTRAVIMO LIUDIJIMO PATAISŲ PAGRINDIMAS

Kadangi CHMP

- laikosi nuomonės, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra etorikoksibo, naudos ir pavojaus santykis išlieka teigiamas patvirtintose indikacijose, o registravimo liudijimai ir toliau turi likti galioti atsižvelgiant į patikslintas Preparatų charakteristikų santraukas (pridedamas CHMP nuomonės III priede),
- todėl nusprendė, kad preparato saugumas širdies ir kraujagyslių sistemai bei sunkios odos reakcijos turi būti nuolat kruopščiai stebimos ir vertinamos,
- rekomendavo stebėjimo priemonės, kuriomis toliau bus tiriamas etorikoksibo saugumas.

III PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

Pastaba: ši Preparato charakteristikų santrauka yra vienintelis priedas, kuris buvo pridėtas prie Komisijos sprendimo dėl šios kreipimosi procedūros, kurios buvo imtasi remiantis 31 straipsniu dėl vaistų, kurių sudėtyje yra etorikoksibo. Tuo metu tekstas galiojo.

Kaip reikalaujama, po Komisijos sprendimo valstybės narės kompetetingos įstaigos atnaujina informaciją apie preparatą. Todėl ši Preparato charakteristikų santrauka nebūtinai atitinka dabartinį tekstą.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

<SUGALVOTAS PAVADINIMAS (žr. 1 priedą)> 60 mg plėvele dengtos tabletės (tabletės)
<SUGALVOTAS PAVADINIMAS (žr. 1 priedą)> 90 mg plėvele dengtos tabletės (tabletės)
<SUGALVOTAS PAVADINIMAS (žr. 1 priedą)> 120 mg plėvele dengtos tabletės (tabletės)

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje (tabletėje) yra 60 mg, 90 mg arba 120 mg etorikoksibo.
Pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. VAISTO FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

60 mg tabletės yra žalios, obuolio formos, abipus išgaubtos <ant vienos pusės įspausta „447“, ant kitos – “MSD”>.

90 mg tabletės yra baltos, obuolio formos, abipus išgaubtos <ant vienos pusės įspausta „454“, ant kitos – “MSD”>.

120 mg tabletės yra blyškiai žalios, obuolio formos, abipus išgaubtos <ant vienos pusės įspausta „541“, ant kitos – “MSD”>.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Osteoartrito (OA), reumatoidinio artrito (RA) ir skausmo bei uždegimo dėl ūminio podagrinio artrito simptomų gydymui.

Skirti pacientui selektyvų COX-2 inhibitorių galima tik įvertinus bendrąją riziką asmeniškai pacientui (žr. 4.3, 4.4 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

<SUGALVOTAS PAVADINIMAS> yra geriamasis vaistas. Jį galima vartoti su maistu arba be jo. Kai <SUGALVOTAS PAVADINIMAS> vartojama nevalgius, veikimas gali prasidėti greičiau. Tai reikia prisiminti, kai reikia greito simptomų mažinimo.

Osteoartritas

Rekomenduojama vartoti 60 mg dozę vieną kartą per parą.

Reumatoidinis artritas

Rekomenduojama vartoti 90 mg dozę vieną kartą per parą.

Ūminis podagrinis artritas

Rekomenduojama vartoti 120 mg dozę vieną kartą per parą. Etorikoksibą po 120 mg vartoti tik ūminių simptomų laikotarpiu. Per ūminio podagrinio artrito klinikinius tyrimus etorikoksibą skyrė 8 dienas.

Didesnės negu rekomenduojamosios kiekvienai indikacijai dozės arba neveikė stipriau, arba netirtos. Taigi kiekvienai indikacijai rekomenduojamoji dozė yra didžiausia.

OA simptomų gydymui negalima vartoti didesnės kaip 60 mg dozės per parą.

RA simptomų gydymui negalima vartoti didesnės kaip 90 mg dozės per parą. Ūminiam podagriniam artritui negalima vartoti didesnės kaip 120 mg dozės per parą ir gydyti ilgiau kaip 8 dienas.

Kadangi didinant etorikoksibo dozę ir vartojimo trukmę gresia didesnė širdies ir kraujagyslių sutrikimų rizika, reikia vartoti vaistą kiek įmanoma trumpiau ir mažiausią veiksmingą paros dozę. Būtina reguliariai įvertinti paciento, ypač sergančio osteoartritu, poreikį simptominiam gydymui ir kaip organizmas reaguoja į gydymą (žr. 4.3, 4.4, 4.8 ir 5.1 skyrius).

Senyvi pacientai. Senyviems pacientams dozės koreguoti nereikia.

Kepenų nepakankamumas. Pacientams, kuriems yra neryškus kepenų nepakankamumas (*Child-Pugh* rodiklis 5-6), neviršyti 60 mg vieną kartą per parą dozės. Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų nepakankamumas (*Child-Pugh* rodiklis 7-9), neviršyti 60 mg **kas antrą dieną** dozės.

Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų nepakankamumas, ypatingai trūksta klinikinių duomenų, todėl patariama būti atsargiems. Klinikinių duomenų apie pacientus, kuriems yra sunkus kepenų nepakankamumas (*Child-Pugh* rodiklis ≥ 10), nėra, todėl tokiems pacientams etorikoksibo neskiriama (žr. 4.3, 4.4 ir 5.2 skyrius).

Inkstų nepakankamumas. Pacientams, kurių kreatinino klirensas ≥ 30 ml/min, dozės pritaikyti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Pacientams, kurių kreatinino klirensas < 30 ml/min, etorikoksibo neskiriama (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Vartojimas vaikams. Vaikams ir paaugliams iki 16 metų etorikoksibo neskiriama.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai (žr. 6.1 skyrių).

Aktyvi pepsinė opa arba aktyvus kraujavimas iš virškinimo trakto (VT).

Pacientai, kuriems buvo bronchų spazmas, ūminis rinitas, nosies polipų, angioneurozinė edema, dilgėlinė arba alergijos tipo reakcijų, pavartojus acetilsalicilo rūgšties arba NVNU, įskaitant ir COX-2 (ciklooksigenazės-2) inhibitorius.

Nėštumas ir žindymas (žr. 4.6 ir 5.3 skyrius).

Sunkus kepenų nepakankamumas (albumino koncentracija serume < 25 g/l arba *Child-Pugh* rodiklis ≥ 10).

Apskaičiuotasis inkstų kreatinino klirensas < 30 ml/min.

Vaikai ir paaugliai iki 16 metų.

Uždegiminė žarnų liga.

Stazinis širdies nepakankamumas (II-IV klasės pagal *NYHA*).

Pacientai, kuriems padidėjęs kraujospūdis nėra pakankamai kontroliuojamas.

Nustatyta išeminė širdies liga, periferinių arterijų liga ir (arba) smegenų kraujotakos liga.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Virškinimo traktas

Etorikoksibu gydytiems pacientams pasitaikė viršutinio virškinimo trakto komplikacijų (perforacijų, opų ar kraujavimų (POK)). Kai kurios iš jų baigėsi mirtimi.

Reikia būti atsargiems, skiriant gydymą pacientams, kuriems dažniausiai yra virškinimo trakto komplikacijų, gydant NVNU, rizika: senyviems pacientams, pacientams, kartu vartojantiems bet kurią kitą NVNU arba acetilsalicilo rūgštį, arba pacientams, kurie sirgo virškinimo trakto liga – opalige arba jiems kraujavo iš virškinimo trakto.

Virškinimo trakto nepageidaujamo poveikio (virškinimo trakto opų ar kitų virškinimo trakto komplikacijų) rizika papildomai padidėja, kai etorikoksibo vartojama kartu su acetilsalicilo rūgštimi (net ir mažomis dozėmis). Saugumo virškinimo traktui duomenys reikšmingai nesiskyrė, kai ilgalaikiuose klinikiniuose tyrimuose buvo vartojama selektyvių COX-2 inhibitorių kartu su acetilsalicilo rūgštimi, palyginus su NVNU vartojimu kartu su acetilsalicilo rūgštimi (žr. 5.1 skyrių).

Širdies ir kraujagyslių sistema

Klinikiniai tyrimai rodo, kad selektyvių COX-2 inhibitorių grupė gali būti susijusi su trombozinių reiškinių rizika (ypač miokardo infarkto ir insulto), palyginus su placebo ir kai kuriais NVNU. Kadangi didinant etorikoksibo dozę ir vartojimo trukmę gresia didesnė širdies ir kraujagyslių sutrikimų rizika, reikia vartoti vaistą kiek įmanoma trumpiau ir mažiausią veiksmingą paros dozę. Būtina reguliariai įvertinti paciento, ypač sergančio osteoartritu, poreikį simptominiam gydymui ir kaip organizmas reaguoja į gydymą (žr. 4.2, 4.3, 4.8 ir 5.1 skyrius).

Pacientus, kuriems yra svarbių širdies ir kraujagyslių sutrikimų rizikos veiksnių (pvz., hipertenzija, hiperlipidemija, cukrinis diabetas, rūkymas), gydyti etorikoksibu galima tik atidžiai apsvarsčius (žr. 5.1 skyrių).

COX-2 selektyvūs inhibitoriai turi nepakankamą antitrombocitinį poveikį, todėl jie negali pakeisti acetilsalicilo rūgšties, vartojamos širdies ir kraujagyslių tromboembolinių ligų profilaktikai. Taigi antitrombocitinio gydymo nutraukti negalima (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius).

Inkstai

Inkstų prostaglandinai gali kompensaciškai palaikyti inkstų perfuziją. Taigi, vartojant etorikoksibą, kai inkstų perfuzija nepakankama, gali pasigaminti mažiau prostaglandinų, dėl to dar sumažėti inkstų kraujotaka ir sutrikti jų funkcija. Pacientams, kuriems ryškiai sutrikusi inkstų funkcija, yra nekompensuotas širdies nepakankamumas ar cirozė, tokio poveikio rizika didžiausia. Reikia pagalvoti apie inkstų funkcijos stebėjimą tokiems pacientams.

Skysčių susilaikymas, edema ir hipertenzija

Pacientams, vartojantiems etorikoksibą, kaip ir kitus prostaglandinų sintezę slopinančius vaistus, pasitaikė skysčių susilaikymas, edema ir hipertenzija. Atsargumo priemonių reikia imtis pacientams, kuriems buvo širdies nepakankamumas, kairiojo skilvelio disfunkcija arba hipertenzija, ir pacientams, kuriems jau buvo tinimų dėl bet kurios kitos priežasties. Reikia imtis tinkamų priemonių, įskaitant etorikoksibo vartojimo nutraukimą, jei šių pacientų būklė akivaizdžiai blogėja.

Vartojant etorikoksibą, ypač didelėmis dozėmis, dažniau ir sunkiau negu vartojant kai kuriuos kitus NVNU ir selektyvius COX-2 inhibitorius gali pasireikšti hipertenzija. Todėl, gydant etorikoksibu, reikia ypač atidžiai nuolat stebėti kraujospūdį. Jei kraujospūdis reikšmingai padidėja, reikia svarstyti apie alternatyvų gydymą.

Kepenys

Per klinikinius tyrimus pranešta, kad maždaug 1% pacientų, iki vienerių metų vartojusių etorikoksibą po 60 mg ir 90 mg vieną kartą per parą, alanino aminotransferazės (ALT) ir (arba) aspartato aminotransferazės (AST) aktyvumas buvo padidėjęs (tris ir daugiau kartų didesnis už normą).

Pacientus, kuriems yra sutrikusią kepenų funkciją rodančių simptomų ir (arba) nenormalus kepenų funkcinis testas, reikia stebėti. Jei atsiranda kepenų nepakankamumo simptomų arba jei kepenų funkcijos testų pokyčių (tris kartus didesnių už normą) aptinkama nuolat, etorikoksibo nebevertoti.

Bendrai

Jei gydymo metu sutrinka kurios nors anksčiau minėtos paciento organų sistemos funkcija, reikia imtis atitinkamų priemonių ir apsvarstyti, ar reikia nutraukti etorikoksibo vartojimą. Senyviems pacientams, taip pat tiems, kuriems yra inkstų, kepenų ar širdies sutrikimų, reikalinga tinkama medicininė priežiūra.

Pacientai, netekę daug skysčių, etorikoksibą turi pradėti vartoti atsargiai. Prieš pradedant gydyti etorikoksibu, patartina koreguoti skysčių kiekį.

Apie sunkias odos reakcijas, kai kurias iš jų pasibaigusias mirtimi, įskaitant eksfoliacinį dermatitą, *Stevens-Johnson* sindromą ir toksinę epidermio nekrolizę, buvo pranešta labai retai, kai buvo vartojami NVNU ir kai kurie selektyvūs COX-2 inhibitoriai juos įdiegus į rinką (žr. 4.8 skyrių). Gydymo pradžioje tokių reakcijų tikimybė pacientui didžiausia; daugeliu atvejų reakcijos prasideda per pirmąjį gydymo mėnesį. Buvo pranešta apie sunkias padidėjusio jautrumo reakcijas (pvz., anafilaksiją ir angioedemą) pacientams, vartojantiems etorikoksibą (žr. 4.8 skyrių). Pacientams, kuriems anksčiau buvo pasireiškusį padidėjusio jautrumo reakcija į bet kurią vaistą, vartojant kai kuriuos selektyvius COX-2 inhibitorius padidėja odos reakcijų rizika. Reikia nutraukti etorikoksibo vartojimą vos tik pasireiškus pirmiesiems odos išbėrimo, gleivinės pažeidimo ar kitiems padidėjusio jautrumo požymiams.

Etorikoksibas gali maskuoti karščiavimą ir kitus uždegimo požymius.

Reikia būti atsargiems, kai etorikoksibas vartojamas kartu su varfarinu arba kitais geriamaisiais antikoaguliantais (žr. 4.5 skyrių).

Etorikoksibo, kaip ir visų ciklooksigenazės (prostaglandinų) sintezę slopinančių vaistų, nerekomenduojama vartoti pastoti ketinančioms moterims (žr. 4.6, 5.1 ir 5.3 skyrius).

<SUGALVOTAS PAVADINIMAS> tabletėse yra laktozės. Šio vaisto neturėtų vartoti pacientai, kuriems yra retų paveldimų sutrikimų: galaktozės netoleravimas, *Lapp* laktazės trūkumas arba gliukozės-galaktozės malabsorbcija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Farmakodinaminė sąveika

Geriamieji antikoaguliantai. Pacientams, kurių būklė, nuolatos gydantis varfarinu, buvo stabili, etorikoksibo po 120 mg per parą vartojimas buvo siejamas su maždaug 13% padidėjusiu protrombino laiku, apibūdinamu tarptautiniu normuotu santykiu INR (*International Normalised Ratio*). Todėl, kai pacientams, vartojantiems geriamuosius antikoaguliantus, pradedamas gydymas etorikoksibu arba keičiama jo dozė, reikia atidžiai stebėti protrombino laiką, apibūdinamą INR, ypač pirmosiomis dienomis (žr. 4.4 skyrių).

Diuretikai, AKF inhibitoriai ir angiotenzino II antagonistai. NVNU gali sumažinti diuretikų ir kitų antihipertenzinių vaistų veikimą. Kai kuriems pacientams, kurių inkstų veikla sutrikusi (pvz., skysčių netekę arba senyvi pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi), kartu paskyrus AKF inhibitorių arba angiotenzino II antagonistą ir ciklooksigenazę slopinantį vaistą, inkstų veikla gali dar labiau pablogėti, įskaitant galimą ūminį inkstų nepakankamumą (dažniausiai laikiną). Šią sąveiką reikia prisiminti, kai etorikoksibo vartojama kartu su AKF inhibitoriais arba angiotenzino II antagonistais. Todėl sudėtinį gydymą reikia skirti atsargiai, ypač senyviems pacientams. Pacientams reikia atitinkamai koreguoti skysčių kiekį ir apsvarstyti inkstų funkcijos nuolatinį stebėjimą pradėjus sudėtinį gydymą ir periodiškai vėliau.

Acetilsalicilo rūgštis. Tiriant sveikus žmones, susidarius pusiausvyrinei koncentracijai, etorikoksibas, vartojamas po 120 mg vieną kartą per parą, neturėjo įtakos acetilsalicilo rūgšties (po 81 mg vieną kartą per parą) antitrombocitiniam veikimui. Etorikoksibo galima vartoti kartu su acetilsalicilo rūgšties dozėmis, skiriamomis širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų profilaktikai (mažomis acetilsalicilo rūgšties dozėmis). Tačiau, kai mažos acetilsalicilo rūgšties dozės vartojamos kartu su etorikoksibu, gali padažnėti VT opų ar kitų komplikacijų lyginant, kai etorikoksibo vartojama vieno. Etorikoksibo nerekomenduojama vartoti kartu su *didesnėmis* negu širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų profilaktikai skiriamomis acetilsalicilo rūgšties dozėmis ar kitais NVNU. (Žr. 5.1 ir 4.4 skyrius)

Ciklosporinas ir takrolimas. Nors šių vaistų sąveika su etorikoksibu netirta, jų skyrimas kartu su bet kuriuo NVNU gali padidinti ciklosporino ar takrolimuso toksiškumą inkstams. Etorikoksibą vartojant kartu su šiais vaistais reikia stebėti inkstų veiklą.

Farmakokinetinė sąveika

Etorikoksibo poveikis kitų vaistų farmakokinetikai

Litis. NVNU mažina ličio išsiskyrimą pro inkstus, todėl didina ličio koncentraciją plazmoje. Jei reikia, atidžiai stebėkite ličio koncentraciją kraujyje ir koreguokite ličio dozę, kai šie vaistai vartojami kartu ir kai NVNU yra nutraukiami.

Metotreksatas. Per du klinikinius tyrimus įvertintas etorikoksibo, vartojamo po 60 mg, 90 mg ar 120 mg vieną kartą per parą 7 dienas, poveikis reumatoidiniu artritu sergantiems ir nuo 7,5 mg iki 20 mg metotreksato vieną kartą per savaitę vartojantiems pacientams. Etorikoksibas, vartojamas po 60 mg ir 90 mg, neturėjo įtakos metotreksato koncentracijai plazmoje ar inkstų klirensui. Vieno tyrimo metu etorikoksibas, vartojamas po 120 mg, neturėjo įtakos metotreksato koncentracijai plazmoje ar inkstų klirensui. Kito tyrimo metu, vartojant etorikoksibo po 120 mg, metotreksato koncentracija plazmoje padidėjo 28% ir metotreksato inkstų klirensas sumažėjo 13%. Kai kartu su metotreksatu vartojama etorikoksibo, rekomenduojama atitinkamai stebėti, ar nepasireiškia su metotreksato vartojimu susijęs toksiškumas.

Geriamieji kontraceptikai. Kai 60 mg etorikoksibo buvo vartojama 21 dieną kartu su geriamuoju kontraceptiku, kuriame yra 35 µg etinilestradiolio (EE) ir nuo 0,5 mg iki 1 mg noretindrono, EE pusiausvyrinės būklės PPK_{0-24h} padidėjo iki 37%. Kai 120 mg etorikoksibo buvo vartojama su tuo pačiu geriamuoju kontraceptiku kartu arba praėjus iki 12 valandų, EE pusiausvyrinės būklės PPK_{0-24h} padidėjo nuo 50% iki 60%. Apie šį EE koncentracijos padidėjimą reikia prisiminti parenkant tinkamą kontraceptiką vartoti kartu su etorikoksibu. Padidėjus EE ekspozicijai, gali padažnėti geriamųjų kontraceptikų nepageidaujamų reiškinių (pvz., venų tromboembolinių apraiškų padidintos rizikos grupės moterims).

Pakaitinė hormonų terapija. Kai 120 mg etorikoksibo 28 dienas buvo vartojama su pakaitine hormonų terapija, susidedančia iš konjuguotų estrogenų (PREMARIN™ <arba vietinis prekės ženklas> 0,625 mg), nekonjuguoto estrono, ekvilino ir 17-β-estradiolio pusiausvyrinės būklės PPK_{0-24h} atitinkamai padidėjo 41%, 76% ir 22%. Rekomenduojamų etorikoksibo dozių (60 mg ir 90 mg) poveikis, jį vartojant pastoviai, netirtas. Šių estrogeninių PREMARIN <arba vietinis prekės ženklas> sudedamųjų dalių PPK_{0-24h}, vartojant kartu su 120 mg etorikoksibo, buvo mažesnis daugiau kaip du kartus, lyginant su PREMARIN <arba vietinis prekės ženklas>, vartojamo vieno, ir jo dozę padidinus nuo 0,625 mg iki 1,25 mg. Šio padidinimo klinikinė reikšmė nežinoma, ir didesnių PREMARIN <arba vietinis prekės ženklas> dozių vartojimas kartu su etorikoksibu netirtas. Reikia pagalvoti apie šiuos estrogenų koncentracijos padidėjimus, parenkant pomenopauzinę hormonų terapiją vartoti kartu su etorikoksibu.

Prednizonas (prednizolonas). Tiriant vaistų sąveiką, etorikoksibas neturėjo kliniškai svarbios įtakos prednizono (prednizolono) farmakokinetikai.

Digoksinas. Etorikoksibas, skiriamas sveikiems savanoriams po 120 mg vieną kartą per parą 10 dienų, neveikė digoksino pusiausvyrinės būklės PPK_{0-24h} arba išsiskyrimo pro inkstus. Digoksino C_{max}

padidėjo maždaug 33%. Daugumai pacientų tai neturi reikšmės, tačiau tuos, kuriems yra didelė digoksino toksiško poveikio rizika, reikia atidžiai stebėti, kai etorikoksibas ir digoksinas skiriami kartu.

Etorikoksibo poveikis vaistams, metabolizuojamiems sulfotransferazių

Etorikoksibas slopina žmogaus sulfotransferazių, ypač SULT1E1, aktyvumą ir didina etinilestradiolio koncentraciją kraujo plazmoje. Kadangi šiuo metu trūksta žinių apie daugybinių sulfotransferazių poveikį, ir jų klinikinė reikšmė daugeliui vaistų vis dar tiriama, reikia būti rūpestingiesiems, kai etorikoksibo skiriama kartu su kitais vaistais, pirmiausiai metabolizuojamais žmogaus sulfotransferazių (pvz., geriamuoju salbutamoliu ir minoksidiliu).

Etorikoksibo poveikis vaistams, metabolizuojamiems CYP izofermentų

Remiantis *in vitro* tyrimais, tikima, kad etorikoksibas neslopina citochromų P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ar 3A4. Tyrime su sveikais asmenimis 120 mg etorikoksibo, skiriamo vieną kartą per parą, nepaveikė kepenų CYP3A4 aktyvumo, nustatyto eritromicino kvėpavimo testu.

Kitų vaistų poveikis etorikoksibo farmakokinetikai

Pagrindinis etorikoksibo metabolizmo būdas priklauso nuo CYP fermentų. Atrodo, kad CYP3A4 prisideda prie etorikoksibo metabolizmo *in vivo*. *In vitro* tyrimuose nustatyta, kad CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 ir CYP2C19 taip pat gali katalizuoti pagrindinį metabolizmo kelią, bet jų kiekybinis vaidmuo *in vivo* netirtas.

Ketokonazolis. Stiprus CYP3A4 inhibitorius ketokonazolis, skiriamas sveikiems savanoriams po 400 mg vieną kartą per parą 11 dienų, neturėjo kliniškai svarbaus poveikio vienkartinės 60 mg etorikoksibo dozės farmakokinetikai (PPK padidėjo 43%).

Rifampicinas. Kai etorikoksibo buvo vartota kartu su stipriu CYP fermentų induktoriumi rifampicinu, etorikoksibo plotas po kreive plazmoje sumažėjo 65%. Dėl šios sąveikos gali atsinaujinti simptomai, kai etorikoksibo vartojama kartu su rifampicinu. Nors, atsižvelgiant į šiuos duomenis, galima būtų didinti dozę, tačiau didesnės negu kiekvienai indikacijai išvardytos etorikoksibo dozės nebuvo tirtos kartu su rifampicinu, todėl yra nerekomenduojamos (žr. 4.2 skyrių).

Antacidiniai preparatai. Antacidiniai preparatai neturi kliniškai svarbios įtakos etorikoksibo farmakokinetikai.

4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Etorikoksibo, kaip ir kitų COX-2 slopinančių vaistų, nerekomenduojama vartoti ketinančioms pastoti moterims.

Nėra klinikinių duomenų apie etorikoksibo vartojimą nėštumo metu. Tyrimai su gyvūnais parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Apie galimą riziką nėščioms moterims nežinoma. Kaip ir kiti prostaglandinų sintezę slopinantys vaistai, etorikoksibas paskutiniuoju nėštumo trimestru gali sukelti gimdos nepaslinkimą ir priešlaikinį arterinio latako (*ductus arteriosus*) užsidarymą. Etorikoksibo draudžiama vartoti nėštumo metu (žr. 4.3 skyrių). Jei gydymo metu moteris pastoja, etorikoksibo vartojimą reikia nutraukti.

Žindymo laikotarpis

Nežinoma, ar etorikoksibo patenka į motinos pieną. Etorikoksibo patenka į žiurkių pieną. Etorikoksibą vartojančios moterys neturi žindyti. (Žr. 4.3 ir 5.3 skyrius)

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Neatlikta tyrimų, kuriuose būtų nustatytas etorikoksibo poveikis gebėjimui vairuoti ar valdyti mechanizmus. Tačiau pacientai, kuriems vartojant etorikoksibą pasireiškia galvos sukimas, svaigulys ar mieguistumas, turi vengti vairuoti ar valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Etorikoksibo saugumas vartoti buvo įvertintas klinikinių tyrimų metu maždaug 4800 asmenų, įskaitant 3400 sergančių osteoartritu (OA), reumatoidiniu artritu (RA) ar lėtiniu nugaros skausmu (maždaug 600 osteoartritu ar reumatoidiniu artritu sergančių pacientų gydyti vienerius metus ir ilgiau).

OA ir RA sergantiems pacientams, etorikoksibą vartojusiems vienerius metus ir ilgiau, šalutinių reiškinių pobūdis buvo panašus.

Per ūminio podagrinio artrito tyrimą pacientai gydyti etorikoksibu po 120 mg vieną kartą per parą aštuonias dienas. Šio tyrimo metu šalutinių reiškinių pobūdis apskritai buvo panašus kaip ir per jungtinius OA, RA ir lėtinio nugaros skausmo tyrimus.

Šie nepageidaujami reiškiniai dažniau negu vartojusiems placebo pasireiškė per klinikinius tyrimus OA, RA ar lėtiniu nugaros skausmu sergantiesiems, kurie iki 12 savaičių vartojo etorikoksibą po 60 mg arba 90 mg, arba vaistui patekus į rinką:

[Labai dažni (>1/10); dažni (>1/100, <1/10); nedažni (>1/1000, <1/100); reti (>1/10000, <1/1000); labai reti (<1/10000), įskaitant pavienius atvejus]

Infekcijos ir infestacijos:

Nedažni: gastroenteritas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, šlapimo takų infekcija.

Imuninės sistemos sutrikimai:

Labai reti: padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant angioedemą, anafilaksines ir (arba) anafilaktoidines reakcijas.

Metabolizmo ir mitybos sutrikimai:

Dažni: edema ir (arba) skysčių susilaikymas.

Nedažni: padidėjęs apetitas ar apetito praradimas, padidėjęs svoris.

Psichikos sutrikimai:

Nedažni: nerimas, depresija, sumažėjęs proto aštrumas.

Labai reti: sumišimas, haliucinacijos.

Nervų sistemos sutrikimai:

Dažni: galvos sukimas, galvos skausmas.

Nedažni: disgeuzija, nemiga, parestezija ir (arba) hipostezija, mieguistumas.

Akies sutrikimai:

Nedažni: miglotas matymas.

Ausies ir labirinto sutrikimai:

Nedažni: spengimas ausyse.

Širdies sutrikimai:

Nedažni: stazinis širdies nepakankamumas, nespecifiniai EKG pokyčiai, miokardo infarktas*.

* Remiantis ilgalaikių placebo ir aktyviu vaistu kontroliuojamų klinikinių tyrimų duomenimis, vartojant selektyvius COX-2 inhibitorius padidėja sunkių trombozinių arterijų reiškinių, įskaitant

Kraujagyslių sutrikimai:

Dažni: hipertenzija.

Nedažni: karščio pylimas, insultas*.

Labai reti: hipertenzinė krizė.

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai:

Nedažni: kosulys, dusulys, kraujavimas iš nosies.

Labai reti: bronchų spazmas.

Virškinimo trakto sutrikimai:

Dažni: virškinimo trakto sutrikimai (pvz., pilvo skausmas, vidurių pūtimas, rėmuo), viduriavimas, dispepsija, diskomfortas epigastriume, pykinimas.

Nedažni: pilvo tempimas, atsirūgimas rūgštimi, žarnyno motorikos pokyčiai, vidurių užkietėjimas, burnos sausmė, gastroduodeninė opa, dirgliosios žarnos sindromas, ezofagitas, burnos opa, vėmimas.

Labai reti: pepsinės opos, įskaitant skrandžio ir žarnų perforaciją bei kraujavimą (daugiausia senyviems pacientams).

Kepenų ir tulžies sutrikimai:

Labai reti: hepatitas.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai:

Nedažni: ekchimozė, veido tinimas, niežėjimas, bėrimas.

Labai reti: dilgėlinė, Stevens-Johnson sindromas, toksinė epidermio nekrolizė.

Raumenų, kaulų ir jungiamojo audinio sutrikimai:

Nedažni: raumenų mėšlungis ir (arba) spazmas, kaulų ir raumenų skausmas ir (arba) sąstingis.

Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai:

Nedažni: proteinurija.

Labai reti: inkstų nepakankamumas, dažniausiai grįžtamas nutraukus gydymą (žr. 4.4 skyrių).

Bendri sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai:

Dažni: astenija ir (arba) nuovargis, gripozinis sindromas.

Nedažni: krūtinės skausmas.

Tyrimai:

Dažni: padidėjęs ALT aktyvumas, padidėjęs AST aktyvumas.

Nedažni: padaugėję liekamojo azoto, padidėjęs kreatinfosfokinazės aktyvumas, sumažėjęs hematokritas, sumažėję hemoglobino, hiperkalemija, sumažėję leukocitų, sumažėję trombocitų, padaugėję kreatinino serume, padaugėję šlapimo rūgšties.

Apie šiuos sunkius nepageidaujamus reiškinius pranešta vartojusiems NVNU ir jų negalima paneigti vartojusiems etorikoksibą: nefrotoksiškumas, įskaitant intersticinį nefritą ir nefrozinį sindromą, hepatotoksiškumas, įskaitant kepenų nepakankamumą, gelta ir pankreatitas.

4.9 Perdozavimas

Apie perdozavimą etorikoksibo klinikinių tyrimų metu nepranešta.

Klinikinių tyrimų metu, paskyrus vienkartinės etorikoksibo dozes iki 500 mg ir daugiartinės dozes iki 150 mg per parą 21 dieną, reikšmingo toksinio poveikio nebuvo.

miokardo infarktą ir insultą, rizika. Remiantis turimais duomenimis, manoma, kad tokių reiškinių absoliučios rizikos padidėjimas nėra didesnis kaip 1% per metus (nedažni atvejai).

Perdozavus tikslinga taikyti įprastines bendrąsias gydymo priemones, pavyzdžiui, šalinti nerezorbuotą medžiagą iš VT, pacientą atidžiai stebėti ir prireikus skirti palaikomąjį gydymą.

Hemodializės metu etorikoksibas nepasišalina. Nežinoma, ar jis pasišalina atliekant peritoninę dializę.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešuždegiminiai ir priešreumatiniai preparatai, nesteroidiniai, koksibai

ATC kodas – MO1 AH05

Geriamasis etorikoksibas, kai vartojamos gydomosios dozės, yra selektyvus ciklooksigenazės-2 (COX-2) inhibitorius.

Per klinikinės farmakologijos tyrimus <SUGALVOTAS PAVADINIMAS>, priklausomai nuo dozės, slopino COX-2, bet neslopino COX-1 vartojant dozes iki 150 mg per parą. Etorikoksibas neslopino skrandžio prostaglandinų sintezės ir neveikė trombocitų funkcijos.

Ciklooksigenazė atsakinga už prostaglandinų gamybą. Nustatytos dvi ciklooksigenazės izoformos – COX-1 ir COX-2. Įrodyta, kad COX-2 izoformą indukuoja prouždegiminis stimulus, ir pirmiausia ji atsakinga už prostanooidinių skausmo, uždegimo ir karščiavimo mediatorių sintezę. Be to, COX-2 dalyvauja ovuliacijoje, implantacijoje ir arterinio latako (*ductus arteriosus*) užsidaryme, inkstų funkcijos reguliavime ir centrinės nervų sistemos funkcijose (karščiavimo indukcija, skausmo suvokimas ir pažinimo funkcija). Ji taip pat gali dalyvauti opų gydyme. COX-2 nustatyta audinyje apie skrandžio opas žmonėms, bet tiesioginis jos ryšys su opų gydymu nenustatytas.

Apie 3100 pacientų buvo gydoma ≥ 60 mg etorikoksibo per parą 12 savaitių ir ilgiau. Nebuvo pastebimo sunkių trombozinių širdies ir kraujagyslių apraiškų dažnumo skirtumo pacientams, vartojusiems ≥ 60 mg etorikoksibo, placebo arba ne naprokseno NVNU. Tačiau šių apraiškų dažnis buvo didesnis pacientams, vartojusiems etorikoksibą, lyginant su pacientais, vartojusiais 500 mg naprokseno du kartus per parą. COX-1 slopinančių NVNU ir COX-2 selektyvių inhibitorių antitrombotinio aktyvumo skirtumas gali būti kliniškai reikšmingas pacientams, kuriems yra tromboembolinių apraiškų rizika. COX-2 inhibitoriai mažina sisteminio (ir todėl galimai endotelio) prostaciklino susidarymą, neveikdami trombocitų tromboksano. Šių stebėjimų klinikinė reikšmė nenustatyta.

Tyrimo, kuriame dalyvavo apie 7100 osteoartritu sergančių pacientų, metu buvo lyginama, kaip 90 mg etorikoksibo (1,5 karto didesnė negu rekomenduojama dozė OA gydyti) ir 150 mg diklofenako veikia virškinimo traktą. Buvo gydoma vidutiniškai 11 mėnesių. Tyrimo metu pacientams buvo leidžiama vartoti skrandį apsaugančius preparatus ir mažas aspirino dozes. Saugumo virškinimo traktui bei širdies ir kraujagyslių sistemai duomenys apibendrinti žemiau.

Poveikio ir saugumo virškinimo traktui rezultatai. Gydymą etorikoksibu dėl iš anksto apibrėžto sudėtinio tikslo, susidedančio iš nepageidaujamų klinikinių virškinimo trakto reiškinių ir laboratorinių reiškinių, susijusių su kepenų funkcijos rodiklių padidėjimu, pacientai nutraukdavo statistiškai reikšmingai rečiau lyginant su vartojusiais diklofenaką. Vartojant etorikoksibą, klinikinių virškinimo trakto reiškinių, dėl kurių reikėjo nutraukti gydymą, pasitaikė statistiškai reikšmingai rečiau lyginant su vartojusiais diklofenaką (atitinkamai 7,1% ir 9,1% atvejų). Etorikoksibas ir diklofenakas vienodai dažnai sukėlė patvirtintų viršutinės virškinimo trakto dalies perforacijų, išopėjimų ir kraujavimų (1,11 reiškinio per 100 pacientų metų).

Tyrimo metu papildomai nustatyti šie saugumo duomenys:

Širdies ir kraujagyslių duomenys. Sunkių trombozinių reiškinių dažnis buvo: vartojant etorikoksibą – 1,25 reiškinio per 100 pacientų metų, diklofenaką – 1,15 reiškinio per 100 pacientų metų (sąlyginė rizika – 1,07, PI 95%: 0,65%, 1,74%). Miokardo infarkto dažnis vartojant etorikoksibą buvo 0,68 reiškinio, diklofenaką – 0,42 reiškinio per 100 pacientų metų. Išeminio insulto dažnis vartojant etorikoksibą buvo 0,14 reiškinio, diklofenaką – 0,23 reiškinio per 100 paciento metų.

Širdies ir inkstų reiškiniai. Statistiškai reikšmingai didesniams skaičiui pacientų, gydytų etorikoksibu lyginant su gydytais diklofenaku, pasitaikė nepageidaujamas poveikis, susijęs su hipertenzija (atitinkamai 11,7% ir 5,9%) ir edema (atitinkamai 7,5% ir 5,9%). Statistiškai reikšmingai dažniau gydymas buvo nutraukiamas dėl hipertenzijos (atitinkamai 2,3% ir 0,7%). Dėl edemos, vartojant etorikoksibą, gydymas buvo nutraukiamas 0,9% lyginant su 0,7%, vartojant diklofenaką. Stazinio širdies nepakankamumo dažnis, vartojant etorikoksibą, buvo 0,4% lyginant su 0,2%, vartojant diklofenaką.

Kepenų nepageidaujami reiškiniai. Dėl kepenų nepageidaujamų reiškinių etorikoksibą reikėjo nutraukti statistiškai reikšmingai rečiau negu diklofenaką (atitinkamai 0,3% ir 5,2%), daugiausiai dėl kepenų funkcijos testų rodiklių padidėjimo. Dauguma kepenų funkcijos testų rodiklių padidėjimų, dėl kurių reikėjo nutraukti gydymą diklofenaku, buvo didesni kaip 3 kartus už viršutinę normos ribą.

Osteoartritu (OA) sergantiems pacientams vartojant 60 mg etorikoksibo vieną kartą per parą, žymiai sumažėjo skausmas ir pagerėjo paciento ligos būklės vertinimas. Teigiamas poveikis pasireiškė jau antrąją gydymo dieną ir išliko 52 savaites.

Reumatoidiniu artritu (RA) sergantiems pacientams vartojant etorikoksibą patikimai pagerėjo skausmo, uždegimo ir judrumo rodikliai. Teigiamas poveikis išliko per daugiau kaip 12 savaitių trukusį tyrimų periodą.

Per aštuonias dienas etorikoksibas, vartojamas po 120 mg vieną kartą per parą, sumažino sąnarių skausmą ir uždegimą pacientams, kenčiantiems dėl vidutinio ir stipraus skausmo ūminio podagrinio artrito priepuolio metu, panašiai kaip indometacinas, vartojamas po 50 mg tris kartus parą. Skausmas sumažėjo jau po 4 valandų pradėjus gydyti.

Tyrimuose, kurių specifinis tikslas buvo išmatuoti etorikoksibo veikimo pradžią, ji buvo po 24 minučių nuo vaisto pavartojimo.

Per du 12 savaitių dvigubai aklus endoskopinius tyrimus, gastrooduodeninių išopėjimų kumuliacinis dažnis buvo žymiai mažesnis pacientams, gydytiems 120 mg etorikoksibo vieną kartą per parą, lyginant su pacientais, gydytais arba 500 mg naprokseno du kartus per parą, arba 800 mg ibuprofeno tris kartus per parą. Vartojant etorikoksibą, buvo daugiau išopėjimų negu vartojant placebo.

Apibendrintai analizuojant aštuonių klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo apie 4000 pacientų, kuriems buvo OA, RA arba lėtinis juosmens skausmas, duomenis, vertintas šių reiškinių dažnis: 1) nutrauktas gydymas dėl viršutinės VT dalies požymių; 2) nutrauktas gydymas dėl bet kokių VT nepageidaujamų reakcijų; 3) poreikis pradėti vartoti skrandį apsaugančius vaistus; 4) poreikis pradėti gydytis bet kokiais VT vaistais. Šių reiškinių rizika vartojusiems etorikoksibą (60 mg, 90 mg ar 120 mg per parą) buvo maždaug 50% mažesnė lyginant su vartojusiais naprokseną po 500 mg du kartus per parą arba diklofenaką po 50 mg tris kartus per parą. Statistiškai patikimo skirtumo tarp etorikoksibo ir placebo nebuvo.

Randomizuoto, dvigubai aklo, placebo kontroliuojamo paralelinių grupių tyrimo metu buvo įvertintas etorikoksibo (90 mg), celekoksibo (200 mg du kartus per parą), naprokseno (500 mg du kartus per parą) ir placebo poveikis natrio išsiskyrimui su šlapimu, kraujospūdžiui ir kitiems inkstų funkcijos rodikliams. Šių preparatų buvo skirta 15 dienų 60 – 85 metų pacientams, kurie laikėsi 200 mEq per parą natrio dietos. Etorikoksibas, celekoksibas ir naproksenas, vartojami ilgiau kaip 2 savaites, panašiai veikė natrio išsiskyrimą su šlapimu. Visi aktyvūs lyginamieji vaistai padidino sistolinį kraujospūdį lyginant su placebo. Tačiau etorikoksibas 14-ąją dieną statistiškai reikšmingai padidino kraujospūdį

lyginant su celekoksibu ir naproksenu (vidutinis pokytis nuo pradinio sistolinio kraujospūdžio: vartojant etorikoksibą – 7,7 mmHg, celekoksibą – 2,4 mmHg, naprokseną – 3,6 mmHg).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Rezorbcija

Išgertas etorikoksibas gerai rezorbuojasi. Absoliutus biologinis įsisavinimas yra apie 100%. Vartojant 120 mg dozę vieną kartą per parą ir susidarius pusiausvyrinei koncentracijai, didžiausia koncentracija plazmoje (geometrinis vidurkis $C_{\max}=3,6 \mu\text{g/ml}$) stebėta praėjus maždaug 1 valandai ($T_{\max}$), kai vaistą vartojo nevalgę suaugusieji. Ploto po koncentracijos kreivę geometrinis vidurkis (PPK_{0-24h}) buvo 37,8 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Etorikoksibo klinikinių dozių farmakokinetika yra tiesinė.

Riebus maistas neturėjo įtakos etorikoksibo 120 mg dozės rezorbcijos apimčiai, tačiau turėjo įtakos rezorbcijos greičiui – $C_{\max}$ sumažėjo 36% ir $T_{\max}$ padidėjo 2 val. Manoma, kad šie duomenys kliniškai nereikšmingi. Klinikinių tyrimų metu šis vaistas buvo vartojamas neatsižvelgiant į maistą.

Pasiskirstymas

Apie 92% etorikoksibo susijungia su plazmos baltymais, kai koncentracija yra nuo 0,05 iki 5 $\mu\text{g/ml}$. Susidarius pusiausvyrinei būklei pasiskirstymo tūris (V_{dss}) žmonėms buvo apie 120 l.

Etorikoksibo praeina pro žiurkių ir triušių placentos barjerą bei žiurkių hematoencefalinį barjerą.

Metabolizmas

Etorikoksibas gerai metabolizuojamas, < 1% nepakitusio vaisto aptinkama šlapime. Pagrindinis metabolizmo būdas yra CYP fermentams katalizuojant susidarantis 6'-hidroksimetilo derivatas. Atrodo, kad CYP3A4 prisideda prie etorikoksibo metabolizmo *in vivo*. *In vitro* tyrimai rodo, kad CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 ir CYP2C19 taip pat gali katalizuoti pagrindinį metabolizmo būdą, bet jų kiekybinis vaidmuo *in vivo* netirtas.

Žmogaus organizme nustatyti penki metabolitai. Pagrindinis etorikoksibo metabolitas yra 6'-karboksilo rūgšties derivatas, susidarantis toliau oksiduojantis 6'-hidroksimetilo derivatui. Šių pagrindinių metabolitų ciklooksigenazę slopinančio poveikio nebuvo galima nustatyti arba jie buvo labai silpni COX-2 inhibitoriai. Nė vienas iš šių metabolitų neslopino COX-1.

Eliminacija

Sveikiems asmenims į veną paskyrus 25 mg radioaktyviai žymėto etorikoksibo, 70% radioaktyvumo aptikta šlapime ir 20% – išmatose, daugiausia metabolitų pavidalu. Mažiau kaip 2% aptikta nepakitusio vaisto pavidalu.

Etorikoksibo eliminacija vyksta beveik vien tik metabolizuojant ir paskui išsiskiriant pro inkstus. Pusiausvyrinė koncentracija susidaro po septynių parų vartojant po 120 mg vaisto kartą per parą, akumuliacijos santykis yra apie 2, o tai atitinka 22 valandų akumuliacijos pusperiodį. Nustatyta, kad, paskyrus 25 mg į veną dozę, plazmos klirensas yra apie 50 ml/min.

Pacientų grupės

Senyvi žmonės. Senyvų (65 metų ir vyresnių) žmonių farmakokinetika yra panaši kaip jaunų.

Lytis. Vyrams ir moterims etorikoksibo farmakokinetika yra panaši.

Kepenų nepakankamumas. Pacientams, kuriems yra lengvas kepenų nepakankamumas (*Child-Pugh* rodiklis 5-6), vartojusiems 60 mg etorikoksibo vieną kartą per parą, PPK buvo maždaug 16% didesnis negu taip pat gydytiems sveikiesiems. Pacientams, kuriems buvo vidutinio sunkumo kepenų nepakankamumas (*Child-Pugh* rodiklis 7-9), vartojusiems po 60 mg etorikoksibo **kas antrą dieną**, vidutinis PPK buvo panašus kaip sveikųjų, vartojusių po 60 mg etorikoksibo kasdien. Nėra klinikinių ir farmakokinetikos duomenų apie pacientus, kuriems yra sunkus kepenų nepakankamumas (*Child-Pugh* rodiklis ≥ 10). (Žr. 4.2 ir 4.3 skyrius.)

Inkstų nepakankamumas. Sirgusiųjų vidutinio sunkumo ir sunkiu inkstų nepakankamumu bei hemodializuojamųjų dėl terminalinės inkstų ligos ir sveikųjų vienkartinės 120 mg etorikoksibo dozės farmakokinetika buvo panaši. Hemodializė mažai veikė eliminaciją (dializės klirensas – maždaug 50 ml/min). (Žr. 4.3 ir 4.4 skyrius.)

Vaikai. Vaikams (iki 12 metų) etorikoksibo farmakokinetika netirta.

Per farmakokinetikos tyrimą (N=16) paauglių (nuo 12 iki 17 metų), svėrusių nuo 40 kg iki 60 kg ir vartojusių etorikoksibo po 60 mg vieną kartą per parą, taip pat > 60 kg svėrusių ir vartojusių etorikoksibo po 90 mg vieną kartą per parą, farmakokinetika buvo panaši kaip suaugusiųjų, vartojusių po 90 mg etorikoksibo vieną kartą per parą. Neiširta, ar vaikams etorikoksibą saugu ir efektyvu vartoti. (Žr. 4.2 skyriaus poskyrį “*Vartojimas vaikams*”.)

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ikiklinikinių tyrimų metu įrodyta, kad etorikoksibas nėra genotoksiškas. Pelėms etorikoksibas nebuvo karcinogeniškas. Žiurkėms maždaug dvejus metus duodant daugiau kaip du kartus didesnes paros dozes negu žmogui [90 mg], vertinant sisteminį poveikį, atsirado hepatoceliulinių ir skydliaukės folikulinų ląstelių adenomų. Šios rūšies navikai yra specifinė rūšiai kepenų CYP fermentų indukcijos pasekmė žiurkėms. Nenustatyta, kad etorikoksibas sužadina žmogaus kepenų CYP3A fermentą.

Žiurkėms etorikoksibo toksiškumas virškinimo traktui didėjo didinant dozę ir sisteminio poveikio laiką. 14 savaičių toksiškumo tyrime etorikoksibas sukėlė virškinimo trakto opų, kai sisteminis poveikis buvo didesnis negu žmonėms vartojant gydomasias dozes. 53 ir 106 savaičių toksiškumo tyrime virškinimo trakto opų pasitaikė, kai sisteminis poveikis buvo panašus kaip žmonėms vartojant gydomasias dozes. Šunims inkstų ir virškinimo trakto anomalijų buvo stebima esant dideliame sisteminiame poveikiui.

Žiurkių reprodukcijos tyrimų metu, kai buvo skiriamos 15 mg/kg per parą dozės (maždaug 1,5 karto didesnės negu rekomenduojama žmogui dozė [90 mg] ir vertinamas sisteminis poveikis) nestebėta raidos anomalijų. Triušiams nepastebėta su gydymu susijusių vaisiaus išorinių arba skeleto sklaidos sutrikimų. Triušiams, kuriems buvo duodama etorikoksibo, nedažnai buvo su doze nesusijusių širdies ir kraujagyslių sklaidos sutrikimų. Jų ryšys su gydymu nenustatytas. Žiurkėms ir triušiams nestebėta poveikio embrionui ir (arba) vaisiui, kai sisteminis poveikis buvo lygus arba mažesnis negu žmonėms vartojant kasdieninę dozę [90 mg]. Tačiau sumažėjo embrionų ir (arba) vaisių išgyvenamumas, kai sisteminis poveikis buvo 1,5 karto ir dar didesnis negu žmonėms. (Žr. 4.3 ir 4.6 skyrius)

Etorikoksibo išsiskiria su žindančių žiurkių pienu du kartus daugiau negu jo koncentracija plazmoje. Sumažėjo jauniklių kūno masė, kai jie buvo maitinami patelių, gaunančių etorikoksibą, pienu.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Šerdis: bevandenis kalcio vandenilio fosfatas, natrio kroskarmeliozė, magnio stearatas, mikrokristalinė celiuliozė.

Tabletės dangalas: karnaubos vaškas, laktozės monohidratas, hipromeliozė, titano dioksidas (E171), glicerolio triacetatas. Be to, 60 mg ir 120 mg tabletėse yra indigo karmino (E132) ir geltonojo geležies oksido (E172).

6.2 Nesuderinamumas

Nežinomas.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Buteliai – laikyti sandariai uždarytus.

Lizdinės plokštelės – laikyti gamintojo pakuotėje.

6.5 Pakuotė ir jos turinys

Aluminio lizdinės plokštelės. Pakuotėje yra 2, 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 98 arba 100 tablečių.

Aluminio lizdinės plokštelės (vienos dozės). Pakuotėje yra 50 arba 100 tablečių.

Balti, apvalūs HDPE buteliai su polipropileno dangteliu po 30 arba 90 tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Vartojimo ir darbo su vaistiniu preparatu instrukcija

Specialių reikalavimų nėra.

7. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO TURĖTOJAS

8. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO NUMERIS

9. PIRMOJO REGISTRAVIMO DATA

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Šis tekstas paskutinįjį kartą atnaujintas

IV PRIEDAS
REGISTRACIJOS SĄLYGOS

Registravimo liudijimo turėtojo tolesnio tyrimo priemonės

CHMP prašymu registravimo liudijimo turėtojas sutiko pateikti tolesnes tyrimo priemones, kurios nurodytos žemiau:

Sritis	Aprašymas
1 klinikinis aspektas	Pabaigus MEDAL ir EDGE II tyrimus, registravimo liudijimo turėtojas įsipareigoja pranešti CHMP apie jų rezultatus vertinant vaisto saugumą širdies ir kraujagyslių sistemai bei virškinimo traktui. Jis pateiks visus savo turimus naujausius duomenis.
2 klinikinis aspektas	Toliau stebėti etorikoksibo poveikį pacientams atliekant BPTD tyrimus ir nustatyti galimą stebėjimo tyrimo(-ų) įnašą. Pateikti CHMP aprašomąjį tyrimo protokolą.
3 klinikinis aspektas	Apie vėlesnius preparato charakteristikų santraukos pakeitimus bus iš karto pranešama HCP. Jie bus nedelsiant įtraukti į spausdinamus leidinius ir preparatui skirtus tinklalapius.
4 klinikinis aspektas	Įgyvendinti savo rizikos valdymo planą, apie kurį CHMP buvo pranešta 2005 m. gegužės mėn. CHMP posėdžio metu, ir kuris buvo išdėstytas atsakant į įvertinimo pranešimą 2005 m. gegužės 10 dieną.