PŘÍLOHA I

SEZNAM NÁZVŮ, LÉKOVÝCH FOREM, SIL LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, CEST PODÁNÍ A DRŽITELŮ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI VE ČLENSKÝCH STÁTECH A NORSKU A ISLANDU

Členský stát	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyšlený název	Síla	Léková forma	Cesta podání
Rakousko	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Rakousko	Arcoxia	60mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Rakousko	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Rakousko	Arcoxia	90mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Rakousko	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Rakousko	Arcoxia	120mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Rakousko	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Rakousko	Auxib	60mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Rakousko	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Rakousko	Auxib	90mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Rakousko	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Rakousko	Auxib	120mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Belgie	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Belgie	Arcoxia	60 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání

Členský stát	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyšlený název	Síla	Léková forma	Cesta podání
Belgie	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Belgie	Arcoxia	90 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Belgie	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Belgie	Arcoxia	120 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Belgie	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Belgie	Ranacox	60 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Belgie	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Belgie	Ranacox	90 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Belgie	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Belgie	Ranacox	120 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Kypr	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nizozemsko	Arcoxia	60 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Kypr	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nizozemsko	Arcoxia	90 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání

Členský stát	**Držitel rozhodnutí o registraci**	**Smyšlený název**	**Síla**	**Léková forma**	**Cesta podání**
Kypr	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nizozemsko	Arcoxia	120 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Česká republika	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nizozemsko	Arcoxia	60 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Česká republika	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nizozemsko	Arcoxia	90 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Česká republika	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nizozemsko	Arcoxia	120 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Dánsko	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nizozemsko	Arcoxia	60 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Dánsko	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nizozemsko	Arcoxia	90 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání

Členský stát	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyšlený název	Síla	Léková forma	Cesta podání
Dánsko	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nizozemsko	Arcoxia	120 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Estonsko	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Estonsko	Arcoxia	60 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Estonsko	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Estonsko	Arcoxia	90 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Estonsko	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Estonsko	Arcoxia	120 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Finsko	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nizozemsko	Arcoxia	60mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Finsko	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nizozemsko	Arcoxia	90mg	Potahovaná tableta	Perorální podání

Členský stát	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyšlený název	Síla	Léková forma	Cesta podání
Finsko	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nizozemsko	Arcoxia	120mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Finsko	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nizozemsko	Turox	60mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Finsko	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nizozemsko	Turox	90mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Finsko	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nizozemsko	Turox	120mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Německo	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Německo	Etoricoxib MSD	120 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Německo	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Německo	Etoricoxib MSD	90 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání

Členský stát	**Držitel rozhodnutí o registraci**	**Smyšlený název**	**Síla**	**Léková forma**	**Cesta podání**
Německo	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Německo	Etoricoxib MSD	60 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Německo	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Německo	Auxib	120 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Německo	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Německo	Auxib	90 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Německo	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Německo	Auxib	60 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Německo	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Německo	Arcoxia	120 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Německo	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Německo	Arcoxia	90 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Německo	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Německo	Arcoxia	60 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání

Členský stát	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyšlený název	Síla	Léková forma	Cesta podání
Řecko	Vianex S.A Tatoiou Street 18 Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Athens Řecko	Arcoxia	60mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Řecko	Vianex S.A Tatoiou Street 18 Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Athens Řecko	Arcoxia	90mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Řecko	Vianex S.A Tatoiou Street 18 Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Athens Řecko	Arcoxia	120mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Řecko	Vianex S.A Tatoiou Street 18 Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Athens Řecko	Turox	60mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Řecko	Vianex S.A Tatoiou Street 18 Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Athens Řecko	Turox	90mg	Potahovaná tableta	Perorální podání

Členský stát	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyšlený název	Síla	Léková forma	Cesta podání
Řecko	Vianex S.A Tatoiou Street 18 Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Athens Řecko	Turox	120mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Maďarsko	MSD Hungary Ltd. Alkotás utca 50 H-1123 Budapest Maďarsko	Arcoxia	60 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Maďarsko	MSD Hungary Ltd. Alkotás utca 50 H-1123 Budapest Maďarsko	Arcoxia	90 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Maďarsko	MSD Hungary Ltd. Alkotás utca 50 H-1123 Budapest Maďarsko	Arcoxia	120 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Island	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nizozemsko	Arcoxia	60 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Island	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nizozemsko	Arcoxia	90 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání

Členský stát	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyšlený název	Síla	Léková forma	Cesta podání
Island	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nizozemsko	Arcoxia	120 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Irsko	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Velká Británie	Arcoxia	60 mg	Tableta	Perorální podání
Irsko	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Velká Británie	Arcoxia	90 mg	Tableta	Perorální podání
Irsko	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Velká Británie	Arcoxia	120 mg	Tableta	Perorální podání
Itálie	Merck Sharp E Dohme Italia S.p.A Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Itálie	Arcoxia	60mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Itálie	Merck Sharp E Dohme Italia S.p.A Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Itálie	Arcoxia	90mg	Potahovaná tableta	Perorální podání

Členský stát	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyšlený název	Síla	Léková forma	Cesta podání
Itálie	Merck Sharp E Dohme Italia S.p.A Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Itálie	Arcoxia	120mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Itálie	Istituto Gentili S.p.A. Via Benedetto Croce, 37 I-56125 Pisa Itálie	Algix	60mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Itálie	Istituto Gentili S.p.A. Via Benedetto Croce, 37 I-56125 Pisa Itálie	Algix	90mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Itálie	Istituto Gentili S.p.A. Via Benedetto Croce, 37 I-56125 Pisa Itálie	Algix	120mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Itálie	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Itálie	Recoxib	60mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Itálie	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Itálie	Recoxib	90mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Itálie	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Itálie	Recoxib	120mg	Potahovaná tableta	Perorální podání

Členský stát	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyšlený název	Síla	Léková forma	Cesta podání
Itálie	Addenda Pharma S.r.l. Via dei Santi Pietro e Paolo, 30 00144 Roma Itálie	Tauxib	60mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Itálie	Addenda Pharma S.r.l. Via dei Santi Pietro e Paolo, 30 00144 Roma Itálie	Tauxib	90mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Itálie	Addenda Pharma S.r.l. Via dei Santi Pietro e Paolo, 30 00144 Roma Itálie	Tauxib	120mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Lotyšsko	SIA ”Merck Sharp & Dohme Latvija” Skanstes iela 13 LV-1013 Riga Lotyšsko	Arcoxia	60 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Lotyšsko	SIA ”Merck Sharp & Dohme Latvija” Skanstes iela 13 LV-1013 Riga Lotyšsko	Arcoxia	90 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Lotyšsko	SIA ”Merck Sharp & Dohme Latvija” Skanstes iela 13 LV-1013 Riga Lotyšsko	Arcoxia	120mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Litva	Merck Sharp & Dohme UAB, Lithuania Gelezinio Vilko 18A 01112 Vilnius Litva	Aroxia	60 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání

Členský stát	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyšlený název	Síla	Léková forma	Cesta podání
Litva	Merck Sharp & Dohme UAB, Lithuania Gelezinio Vilko 18A 01112 Vilnius Litva	Aroxia	90 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Litva	Merck Sharp & Dohme UAB, Lithuania Gelezinio Vilko 18A 01112 Vilnius Litva	Aroxia	120 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Lucembursko	Merck Sharp&Dohme s.a. 1180, Chaussée de Waterloo B-1135 Bruxelles Belgie	Aroxia	60 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Lucembursko	Merck Sharp&Dohme s.a. 1180, Chaussée de Waterloo B-1135 Bruxelles Belgie	Aroxia	90 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Lucembursko	Merck Sharp&Dohme s.a. 1180, Chaussée de Waterloo B-1135 Bruxelles Belgie	Aroxia	120 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Lucembursko	Merck Sharp&Dohme s.a. 1180, Chaussée de Waterloo B-1135 Bruxelles Belgie	Ranacox	60 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Lucembursko	Merck Sharp&Dohme s.a. 1180, Chaussée de Waterloo B-1135 Bruxelles Belgie	Ranacox	90 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání

Členský stát	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyšlený název	Síla	Léková forma	Cesta podání
Lucembursko	Merck Sharp&Dohme s.a. 1180, Chaussée de Waterloo B-1135 Bruxelles Belgie	Ranacox	120mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Malta	Merck Sharp & Dohme Limited Hertfordshire Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Velká Británie	Arcoxia	60mg	Tableta	Perorální podání
Malta	Merck Sharp & Dohme Limited Hertfordshire Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Velká Británie	Arcoxia	90mg	Tableta	Perorální podání
Malta	Merck Sharp & Dohme Limited Hertfordshire Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Velká Británie	Arcoxia	120mg	Tableta	Perorální podání
Nizozemsko	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nizozemsko	Arcoxia	60 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Nizozemsko	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nizozemsko	Arcoxia	90 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání

Členský stát	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyšlený název	Síla	Léková forma	Cesta podání
Nizozemsko	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nizozemsko	Arcoxia	120 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Nizozemsko	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nizozemsko	Auxib	60 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Nizozemsko	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nizozemsko	Auxib	90 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Nizozemsko	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nizozemsko	Auxib	120 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Norsko	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nizozemsko	Arcoxia	60 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Norsko	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nizozemsko	Arcoxia	90 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání

Členský stát	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyšlený název	Síla	Léková forma	Cesta podání
Norsko	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nizozemsko	Arcoxia	120 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Polsko	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Puławska 303 02-785 Warszawa Polsko	Arcoxia	60 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Polsko	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Puławska 303 02-785 Warszawa Polsko	Arcoxia	90 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Polsko	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Puławska 303 02-785 Warszawa Polsko	Arcoxia	120 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Portugalsko	Merck Sharp & Dohme, Lda Quinta Da Fonte Edificio Vasco da Gama, nº19, Porto Salvo 2770-192 Paço d´Arcos Portugalsko	Arcoxia	60 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Portugalsko	Merck Sharp & Dohme, Lda Quinta Da Fonte Edificio Vasco da Gama, nº19, Porto Salvo 2770-192 Paço d´Arcos Portugalsko	Arcoxia	90 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání

Členský stát	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyšlený název	Síla	Léková forma	Cesta podání
Portugalsko	Merck Sharp & Dohme, Lda Quinta Da Fonte Edifício Vasco da Gama, nº19, Porto Salvo 2770-192 Paço d´Arcos Portugalsko	Arcoxia	120 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Portugalsko	Bial-Portela & Ca., S.A. Av. Da Siderurgia Nacional 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugalsko	Exxiv	60 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Portugalsko	Bial-Portela & Ca., S.A. Av. Da Siderurgia Nacional 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugalsko	Exxiv	90 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Portugalsko	Bial-Portela & Ca., S.A. Av. Da Siderurgia Nacional 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugalsko	Exxiv	120 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Portugalsko	Farmacox-Companhia Farmacêutica, Lda. Quinta Da Fonte Edifício Vasco da Gama, nº19, Porto Salvo 2770-192 Paço d´Arcos Portugalsko	Turox	60 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Portugalsko	Farmacox-Companhia Farmacêutica, Lda. Quinta Da Fonte Edifício Vasco da Gama, nº19, Porto Salvo 2770-192 Paço d´Arcos Portugalsko	Turox	90 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání

Členský stát	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyšlený název	Síla	Léková forma	Cesta podání
Portugalsko	Farmacox-Companhia Farmacêutica, Lda. Quinta Da Fonte Edifício Vasco da Gama, nº19, Porto Salvo 2770-192 Paço d´Arcos Portugalsko	Turox	120 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Slovensko	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nizozemsko	Arcoxia	60 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Slovensko	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nizozemsko	Arcoxia	90 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Slovensko	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nizozemsko	Arcoxia	120 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Slovinsko	Merck sharp & Dohme Ltd. Šmartinska cesta 140 SI-1000 Ljubljana Slovinsko	Arcoxia	60 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Slovinsko	Merck sharp & Dohme Ltd. Šmartinska cesta 140 SI-1000 Ljubljana Slovinsko	Arcoxia	90 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání

Členský stát	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyšlený název	Síla	Léková forma	Cesta podání
Slovinsko	Merck sharp & Dohme Ltd. Šmartinska cesta 140 SI-1000 Ljubljana Slovinsko	Arcoxia	120 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Španělsko	Merck Sharp & Dohme de España S.A. Josefa Valcárcel 38 Madrid 28027 ŠPANĚLSKO	Arcoxia	60mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Španělsko	Merck Sharp & Dohme de España S.A. Josefa Valcárcel 38 Madrid 28027 ŠPANĚLSKO	Arcoxia	90mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Španělsko	Merck Sharp & Dohme de España S.A. Josefa Valcárcel 38 Madrid 28027 ŠPANĚLSKO	Arcoxia	120mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Španělsko	Laboratorios Abelló S.A. Josefa Valcárcel 38 Madrid 28027 ŠPANĚLSKO	Exxiv	60mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Španělsko	Laboratorios Abelló S.A. Josefa Valcárcel 38 Madrid 28027 ŠPANĚLSKO	Exxiv	90mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Španělsko	Laboratorios Abelló S.A. Josefa Valcárcel 38 Madrid 28027 ŠPANĚLSKO	Exxiv	120mg	Potahovaná tableta	Perorální podání

Členský stát	**Držitel rozhodnutí o registraci**	**Smyšlený název**	**Síla**	**Léková forma**	**Cesta podání**
Švédsko	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nizozemsko	Arcoxia	60 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Švédsko	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nizozemsko	Arcoxia	90 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Švédsko	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nizozemsko	Arcoxia	120 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Švédsko	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nizozemsko	Turox	60 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Švédsko	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nizozemsko	Turox	90 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Švédsko	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nizozemsko	Turox	120 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání

Členský stát	**Držitel rozhodnutí o registraci**	**Smyšlený název**	**Síla**	**Léková forma**	**Cesta podání**
Velká Británie	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Velká Británie	Arcoxia	60 mg	Tableta	Perorální podání
Velká Británie	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Velká Británie	Arcoxia	90 mg	Tableta	Perorální podání
Velká Británie	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Velká Británie	Arcoxia	120 mg	Tableta	Perorální podání
Velká Británie	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Velká Británie	Auxib	60 mg	Tableta	Perorální podání
Velká Británie	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Velká Británie	Auxib	90 mg	Tableta	Perorální podání
Velká Británie	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Velká Británie	Auxib	120 mg	Tableta	Perorální podání

Členský stát	**Držitel rozhodnutí o registraci**	**Smyšlený název**	**Síla**	**Léková forma**	**Cesta podání**
Velká Británie	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Velká Británie	Exxiv	60 mg	Tableta	Perorální podání
Velká Británie	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Velká Británie	Exxiv	90 mg	Tableta	Perorální podání
Velká Británie	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Velká Británie	Exxiv	120 mg	Tableta	Perorální podání
Velká Británie	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Velká Británie	Turox	60 mg	Tableta	Perorální podání
Velká Británie	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Velká Británie	Turox	90 mg	Tableta	Perorální podání
Velká Británie	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Velká Británie	Turox	120 mg	Tableta	Perorální podání

PŘÍLOHA II

VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV V SOUHRNU ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU PŘEDKLÁDANÉ EVROPSKOU AGENTUROU PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

VĚDECKÉ ZÁVĚRY PRO PROVEDENÍ ÚPRAV V ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

V září 2004 držitel rozhodnutí o registraci (MAH) pro rofekoxib (selektivní inhibitor COX-2) informoval EMEA, že údaje z nové klinické studie s rofekoxibem (APPROVe) odhalily riziko výskytu trombotických kardiovaskulárních příhod. Tyto údaje měly za následek celosvětové stažení přípravku Vioxx (rofekoxib) z trhu dne 30. září 2004 ze strany MAH a vyvolaly otázky týkající se kardiovaskulární bezpečnosti ostatních inhibitorů COX-2.

V návaznosti na diskuse probíhající na plenárním zasedání výboru CHMP v říjnu 2004 Evropská komise doporučila, aby tato otázka veřejného zdraví týkající se všech aspektů kardiovaskulární bezpečnosti, včetně trombotických a kardiorenálních příhod, byla předmětem postoupení záležitosti Společenství dle článku 31 směrnice č. 2001/83/ES, v platném znění, o národně registrovaných přípravcích obsahujících celekoxib, etorikoxib a lumirakoxib, jakož i předmětem přezkoumání dle článku 18 nařízení Rady (EHS) č. 2309/93, v platném znění, o centrálně registrovaných přípravcích obsahujících celekoxib (Onsenal), parekoxib (Dynastat/Rayzon) a valdekoxib (Bextra/Valdyn), jež byly zahájeny v listopadu 2004.

Diskuse na téma kardiovaskulární bezpečnosti se odehrály i během zasedání výboru CHMP v únoru 2005. Výbor CHMP se shodl na tom, že v otázce kardiovaskulární bezpečnosti je potřeba uplatnit neodkladné bezpečnostní omezení (Urgent Safety Restriction, USR), které by zavedlo nové kontraindikace a posílilo upozornění a informace o nežádoucích účincích uvedené v Souhrnu údajů o přípravku (SPC). Vyhotovení tohoto USR bylo zahájeno 16. a dokončeno 17. února 2005.

7. dubna 2005 agentury FDA (Food and Drug Administration) a EMEA vyjádřily požadavek, aby společnost Pfizer dobrovolně stáhla z trhu přípravek Bextra (valdekoxib). Společnost Pfizer souhlasila s tím, že v celosvětovém měřítku pozastaví prodej a marketing přípravku Bextra v očekávání dalších diskusí na téma nepříznivého poměru rizik a přínosu založených na dostupných údajích o závažných kožních reakcích.

Dne 20. dubna 2005 společnost Pfizer během slyšení předložila údaje o závažných kožních reakcích na valdekoxib.

Vzhledem k žádosti vznesené Evropskou komisí byl rozsah probíhajícího přezkoumání dané třídy léčiv, zaměřené na aspekty kardiovaskulární bezpečnosti, rozšířen o hodnocení závažných kožních reakcí.

V období od listopadu 2004 do června 2005 podal držitel příslušného rozhodnutí o registraci výboru CHMP ústní vysvětlení aspektů kardiovaskulární a kožní bezpečnosti etorikoxibu, a to konkrétně 18. ledna a 15. února 2005.

Dne 23. června 2005 výbor CHMP dospěl k rozhodnutí, že:

- S ohledem na posouzení:

    - nových údajů o rofekoxibu zjištěných v rámci klinické studie APPROVe, jež odhalila riziko trombotických kardiovaskulárních příhod,
    - údajů o celekoxibu předložených v rámci APC studie, jež poukázala na zvýšené riziko závažných kardiovaskulárních příhod v závislosti na dávce,
    - údajů o valdekoxibu a parekoxibu předložených v rámci studií CABG (Coronary Artery Bypass Graft) a CABG II, jež ukázaly vyšší míru závažných kardiovaskulárních tromboembolických příhod ve skupině léčené parekoxibem či valdekoxibem oproti skupině léčené placebem,
    - údajů o etorikoxibu získaných v rámci studie EDGE a také sdružených analýz prováděných v rámci jiných klinických studií, jež ukazují, že přípravek souvisí s vyšším trombotickým rizikem než naproxen,

- údajů o lumirakoxibu pořízených na základě studie Target, jež ukázala oproti naproxenu mírný nárůst výskytu tromboembolických příhod (zejména infarktu myokardu),

všechny dostupné údaje ukazují, že existuje zvýšené riziko kardiovaskulárních nežádoucích reakcí inhibitorů COX-2 jako třídy léčiv, a výbor se shodl, že existuje spojení mezi dobou trvání léčby a přijímanou dávkou a pravděpodobností, že u pacienta dojde ke kardiovaskulární reakci.

▪ S ohledem na hodnocení údajů o závažných kožních reakcích je etorikoxib spojen s poměrně nízkou mírou výskytu závažných kožních reakcí. Aktuální odhady jsou ovšem založeny na omezeném množství údajů a počet nepopsaných údajů není možné vyčíslit.

Výbor CHMP potvrdil změny v informacích o přípravku, které již byly zavedeny prostřednictvím změny typu II schválené v květnu 2005 následně po únorovém USR a vyžádal si další změny.

Změny v informacích o přípravku vztahující se k aspektům kardiovaskulární bezpečnosti (CV) lze shrnout následovně:

- doplnění ustanovení, že rozhodnutí předepsat selektivní inhibitor COX-2 musí být založeno na zhodnocení celkového rizika daného pacienta,
- doplnění ustanovení, že lékaři by měli předepisovat nejmenší účinnou dávku, a to na co možná nejkratší dobu, a že je třeba často přehodnocovat potřebu úlevy od bolesti,
- doplnění kontraindikací *Prokázaná ischemická choroba srdeční a/nebo Cerebrovaskulární onemocnění* a *Onemocnění periferních cév*,
- doplnění upozornění týkajícího se klinických hodnocení, které naznačuje, že selektivní inhibitory COX-2 by mohly mít, ve srovnání s placebem a některými nesteroidními protizánětlivými léčivy (NSA), souvislost s rizikem trombotických příhod (zejména infarktu myokardu a mozkové mrtvice),
- doplnění upozornění pro pacienty s rizikovými faktory srdečního onemocnění, mezi které patří např. hypertenze, hyperlipidémie (vysoká hladina cholesterolu), diabetes či kouření,
- doplnění upozornění pro předepisující lékaře, aby zvážili přerušení léčby, pokud v jejím průběhu dojde ke zhoršení pacientova stavu s ohledem na funkci kteréhokoli z výše uvedených orgánových systémů,
- doplnění upozornění pro předepisující lékaře vztahujícího se k hypertenzi a sledování krevního tlaku během léčby etorikoxibem. Dojde-li k výraznému zvýšení krevního tlaku, je třeba zvážit alternativní možnosti léčby.
- doplnění upozornění pro předepisující lékaře, aby byli velmi opatrní při předepisování nesteroidních antirevmatik (NSAID) v kombinaci s ACE inhibitory nebo antagonisty receptoru pro angiotensin II.

Změny v informacích o přípravku vztahující se k závažným kožním nežádoucím reakcím (SCAR) lze shrnout následovně:

- doplnění upozornění, že k výskytu kožních reakcí ve většině případů dojde během prvního měsíce léčby,
- doplnění upozornění pro pacienty s anamnézou jakékoli lékové alergie,
- doplnění upozornění, že při užívání inhibitorů COX-2 se objevily závažné kožní reakce vedoucí k úmrtí pacienta,
- doplnění podrobného popisu prvních příznaků kožních reakcí vedoucích k přerušení léčby.

ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV V ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

V důsledku toho výbor CHMP

- zastává názor, že poměr přínosu a rizik léčivých přípravků obsahujících etorikoxib ve schválených indikacích zůstává i nadále příznivý a že by rozhodnutí o registraci mělo být zachováno, a to

v souladu s upravenými Souhrny údajů o přípravcích (uvedenými v příloze III stanoviska výboru CHMP),

- došel k závěru, že kardiovaskulární bezpečnost a závažné kožní reakce je nutno nepřetržitě a pečlivě sledovat a hodnotit,
- doporučil následná opatření s cílem dále zkoumat bezpečnost etorikoxibu.

PŘÍLOHA III

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

Poznámka: Tento souhrn údajů o přípravku (SPC) tvořil přílohu rozhodnutí Komise o článku 31 týkajícího se předložení návrhu pro léčivé přípravky obsahující etorikoxib. V té době se jednalo o platné znění textu.

Poté, co Komise přijme rozhodnutí, aktualizují příslušné orgány členských států informaci o přípravku dle požadavků. Proto se tento SPC nemusí nutně shodovat se současným zněním textu.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

< SMYŠLENÝ NÁZEV (viz Příloha 1)> 60 mg potahované tablety/tablety

< SMYŠLENÝ NÁZEV (viz Příloha 1)> 90 mg potahované tablety/tablety

< SMYŠLENÝ NÁZEV (viz Příloha 1)> 120 mg potahované tablety/tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 60, 90 nebo 120 mg etoricoxibum.
Pomocné látky, viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.
60 mg tablety: zelené bikonvexní potahované tablety ve tvaru jablka, z jedné strany vyraženo "447" a z druhé strany "MSD".

90 mg tablety: bílé bikonvexní potahované tablety ve tvaru jablka, z jedné strany vyraženo "454" a z druhé strany "MSD".

120 mg tablety: světle zelené bikonvexní potahované tablety ve tvaru jablka, z jedné strany vyraženo "541" a z druhé strany "MSD".

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Ke zmírnění příznaků osteoartrózy (OA), revmatoidní artritidy (RA) a bolesti a příznaků zánětu spojeného s akutní dnavou artritidou.
Rozhodnutí předepisovat selektivní inhibitor COX-2 musí vycházet z posouzení celkového rizika každého jednotlivého pacienta (viz body 4.3, 4.4).

4.2 Dávkování a způsob podání

< SMYŠLENÝ NÁZEV > se podává perorálně s jídlem nebo bez jídla. Nástup účinku může být rychlejší při podávání přípravku < SMYŠLENÝ NÁZEV > bez jídla. To bychom měli zvážit v situacích, kdy je potřeba rychle utlumit příznaky.

Osteoartróza
Doporučená dávka je 60 mg jednou denně.

Revmatoidní artritida
Doporučená dávka je 90 mg jednou denně.

Akutní dnavá artritida
Doporučená dávka je 120 mg jednou denně. Etorikoxib 120 mg se může užívat pouze po dobu akutních příznaků. Při klinických studiích se podával etorikoxib k léčbě akutní dnavé artritidy po dobu 8-mi dnů.

Dávky vyšší než dávky doporučované pro každou z uvedených indikací buď neměly vyšší účinnost, nebo nebyly zkoumány. Proto je výše uvedená dávka maximální doporučenou dávkou pro každou indikaci.

Dávka pro OA nesmí překročit 60 mg denně.
Dávka pro RA nesmí překročit 90 mg denně.
Dávka pro akutní dnu nesmí překročit 120 mg denně, s omezením na maximální délku léčby 8 dnů.

Kardiovaskulární rizika etorikoxibu se mohou zvyšovat s dávkou a délkou expozice, je proto nutno použít nejkratší možnou dobu léčby a nejnižší účinnou denní dávku. Potřebu symptomatické léčby a odpověď pacienta na léčbu je nutno pravidelně vyhodnocovat, zvláště u pacientů s osteoartrózou (viz body 4.3, 4.4, 4.8 a 5.1).

Starší jedinci: u starších pacientů není nutno dávkování nijak upravovat.

Jaterní insuficience: U pacientů s mírnou dysfunkcí jater (Child-Pughovo skóre 5-6) se nesmí překročit dávka 60 mg jednou denně. U pacientů se středně těžkou dysfunkcí jater (Child-Pughovo skóre 7-9) se nesmí překročit dávka 60 mg ***každý druhý den***.

Klinické zkušenosti jsou omezeny zejména u pacientů se středně těžkou dysfunkcí jater, a doporučuje se opatrnost. Neexistují žádné klinické zkušenosti s podáváním přípravku pacientům s těžkou dysfunkcí jater (Child-Pughovo skóre ≥10), a proto je užívání přípravku < SMYŠLENÝ NÁZEV > těmito pacienty kontraindikováno (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Renální insuficience: U pacientů s hodnotami clearance kreatininu ≥30 ml/min (viz bod 5.2) není třeba dávku upravovat. Podávání etorikoxibu pacientům s hodnotami clearance kreatininu <30 ml/min je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

Užití v pediatrii: Etorikoxib se nesmí podávat dětem a mladistvým do 16 let.

4.3 Kontraindikace

Přecitlivělost vůči léčivé látce v anamnéze nebo na jakoukoli pomocnou látku přípravku (viz bod 6.1).

Aktivní peptický vřed nebo aktivní krvácení do gastrointestinálního (GI) traktu.

Pacienti, u nichž došlo po užití kyseliny acetylsalicylové nebo NSAID, včetně inhibitorů COX-2 (cyklooxygenázy-2) k rozvoji bronchospazmu, akutní rhinitidy, nosních polypů, angioneurotického edému, kopřivky nebo k reakcím alergického typu.

Těhotenství a kojení (viz body 4.6 a 5.3).

Těžká dysfunkce jater (sérový albumin < 25 g/l nebo Child-Pughovo skóre ≥10).

Zjištěná renální clearance <30 ml/min.

Děti a mladiství do 16 let

Zánětlivé onemocnění střev.

Pacienti s městnavým srdečním selháním (NYHA II-IV).

Pacienti s hypertenzí, jejichž krevní tlak nebyl adekvátně kontrolován.

Pacienti s prokázanou ischemickou chorobou srdeční, periferní arteriální insuficiencí a/nebo cerebrovaskulárním onemocněním.

4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

Gastrointestinální účinky
U pacientů léčených etorikoxibem se vyskytly komplikace v horních oddílech gastrointestinálního traktu [perforace, vředy nebo krvácení [(perforation, ulceration or bleeding, (PUB)], z nichž některé měly fatální následky.

Opatrnost se doporučuje při léčbě pacientů s nejvyšším rizikem vzniku gastrointestinálních komplikací v souvislosti s užíváním NSAID: jsou to starší osoby, pacienti užívající současně některý z NSAID nebo kyselinu acetylsalicylovou, nebo pacienti s gastrointestinálním onemocněním, jako je tvorba vředů nebo krvácení do gastrointestinálního traktu, v anamnéze.

Pokud se etorikoxib užívá současně s kyselinou acetylsalicylovou (i v nízkých dávkách), dále se zvyšuje riziko nežádoucích gastrointestinálních účinků (gastrointestinální ulcerace nebo jiné gastrointestinální komplikace). Významný rozdíl v bezpečnosti z hlediska účinků na GI trakt mezi selektivními inhibitory COX-2 + kyselinou acetylsalicylovou oproti NSAID + kyselinou acetylsalicylovou nebyl v dlouhodobých klinických studiích prokázán (viz bod 5.1).

Kardiovaskulární účinky
Klinické studie nasvědčují tomu, že skupina selektivních COX-2 inhibitorů může být spojována, v porovnání s placebem a některými NSAID, s rizikem trombotických příhod (především infarktu myokardu a cévní mozkové příhody). Protože se kardiovaskulární rizika etorikoxibu mohou zvyšovat s dávkou a délkou expozice, je nutno použít nejkratší možnou dobu léčby a nejnižší účinnou denní dávku. Potřebu symptomatického mírnění bolesti u pacienta a reakci na léčbu je nutno pravidelně přehodnocovat, a to především u pacientů s osteoartrózou (viz body 4.2, 4.3, 4.8 a 5.1).

Pacienty s významnými rizikovými faktory pro vznik kardiovaskulárních příhod (např. hypertenze, hyperlipidémie, diabetes mellitus, kouření) je možné léčit etorikoxibem pouze po pečlivém uvážení (viz bod 5.1).

Selektivní inhibitory COX-2 nejsou náhražkou acetylsalicylové kyseliny v profylaxi kardiovaskulárních tromboembolických onemocnění, protože postrádají protidestičkový účinek. Proto nesmí být antiagregační léčba přerušena (viz body 4.5 a 5.1).

Renální účinky
Renální prostaglandiny mohou hrát kompenzační úlohu při zachování renální perfuze. Proto může za podmínek zhoršené renální perfuze způsobit podávání etorikoxibu snížení tvorby prostaglandinu a sekundárně průtoku krve ledvinami, a tím i zhoršení renálních funkcí. Nejvíce jsou tímto rizikem ohroženi pacienti s dřívějším významným zhoršením renálních funkcí, s nekompenzovaným srdečním selháním nebo cirhózou. U takových pacientů je třeba uvažovat o sledování renálních funkcí.

Zadržování tekutin, edém a hypertenze
Stejně jako u jiných přípravků, o nichž je známo, že blokují syntézu prostaglandinů, bylo také u pacientů užívajících etorikoxib pozorováno zadržování tekutin, edém a hypertenze. Opatrnosti je třeba u pacientů se srdečním selháním v anamnéze, dysfunkcí levé srdeční komory nebo hypertenzí, a u pacientů, kteří

mají edém z jakéhokoli jiného důvodu ještě před podáváním etorikoxibu. Objeví-li se klinické důkazy zhoršení stavu těchto pacientů, je třeba přijmout vhodná opatření, včetně přerušení léčby etorikoxibem.

Podávání etorikoxibu, zvláště ve vysokých dávkách, může být spojeno s výskytem častější a závažnější hypertenze než podávání některých jiných NSAID a selektivních inhibitorů COX-2. Proto je nutno během léčby etorikoxibem věnovat zvláštní pozornost sledování krevního tlaku. Pokud se krevní tlak významně zvýší, je třeba zvážit náhradní způsob léčby.

Účinky na játra
Přibližně u 1 % pacientů, kteří byli v klinických studiích léčeni dávkou 60 a 90 mg etorikoxibu denně až jeden rok, bylo zjištěno zvýšení alanin-aminotransferázy (ALT) a/nebo aspartát-aminotransferázy (AST) (přibližně třikrát nebo vícekrát oproti horní hranici normální hodnoty).

Pacienty, u nichž byly pozorovány symptomy a/nebo známky ukazující na jaterní dysfunkci, a pacienty s abnormálními výsledky jaterních funkčních testů, je nutno sledovat. Objeví-li se známky jaterní insuficience nebo jsou-li výsledky jaterních funkčních testů stále abnormální (třikrát vyšší než horní hranice normálu), je třeba etorikoxib vysadit.

Celkové účinky
Jestliže během léčby dojde u pacienta ke zhoršení funkce jakéhokoliv orgánového systému popsaného výše, musejí být přijata vhodná opatření a musí být zváženo ukončení léčby etorikoxibem.
Při podávání etorikoxibu starším osobám a pacientům s dysfunkcí ledvin, jater nebo srdce je nutné přiměřené lékařské sledování.

Opatrnosti je třeba při zavádění léčby etorikoxibem u pacientů s dehydratací. Před zahájením terapie etorikoxibem je vhodné tyto pacienty nejprve rehydratovat.

V souvislosti s užíváním NSAID a některých selektivních inhibitorů COX-2 byly během postmarketingového sledování popsány velmi vzácně těžké kožní reakce, některé z nich fatální, včetně exfoliativní dermatitidy, Stevensova-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy (viz bod 4.8). Nejvyššímu riziku těchto reakcí jsou pacienti vystaveni v časné fázi terapie a nástup těchto reakcí se objevil ve většině případů během prvního měsíce léčby. U nemocných léčených etorikoxibem byly popsány závažné reakce přecitlivělosti (jako např. anafylaxe a angioedém) (viz bod 4.8). Zvýšené riziko kožních reakcí po některých selektivních COX-2 inhibitorech bylo spojováno s jakoukoliv alergií pacientů na léky v anamnéze. Etorikoxib musí být vysazen při prvním výskytu kožní vyrážky, slizničních lézí nebo jakémkoliv příznaku přecitlivělosti.

Etorikoxib může maskovat horečku a další známky zánětu.

Při současném podávání etorikoxibu a warfarinu nebo jiných perorálních antikoagulancií je nutná opatrnost (viz bod 4.5).

Užívání etorikoxibu se nedoporučuje - stejně jako užívání léčivých přípravků, o nichž je známo, že inhibují cyklooxygenázu / syntézu prostaglandinů - ženám, které se snaží otěhotnět (viz body 4.6, 5.1 a 5.3).

Tablety < SMYŠLENÝ NÁZEV > obsahují laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými poruchami intolerance galaktosy, s Lappovou laktázovou deficiencí nebo glukoso-galaktosovou malabsorpcí nesmí tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakodynamické interakce

Perorální antikoagulancia: U hodnocených osob stabilizovaných trvalým podáváním warfarinu bylo podávání etorikoxibu v dávce 120 mg denně spojeno s přibližně 13 % zvýšením protrombinového času INR (mezinárodní normalizovaný poměr, International Normalised Ratio). Proto je třeba pečlivě sledovat pacienty, kteří užívají perorální antikoagulancia z hlediska protrombinového času INR, zejména prvních několik dnů po zahájení léčby etorikoxibem nebo při změně dávky etorikoxibu (viz bod 4.4).

Diuretika, ACE inhibitory a antagonisté angiotenzinu II : NSAID mohou zmenšovat vliv diuretik a jiných antihypertenzivních přípravků. U některých pacientů se zhoršenou renální funkcí (např. u dehydratovaných pacientů nebo starších pacientů se zhoršenou renální funkcí) může současné podávání ACE inhibitoru nebo antagonisty angiotenzinu II a přípravků, které blokují cyklooxygenázu, vést k dalšímu zhoršení renálních funkcí, včetně případného akutního selhání ledvin, které je obvykle reverzibilní. Toto vzájemné ovlivňování je třeba zvážit u pacientů, kteří užívají etorikoxib zároveň s ACE inhibitory nebo antagonisty angiotenzinu II. Proto je třeba podávat tuto kombinaci s opatrností, zvláště u starších osob. Pacienti musí být adekvátně hydratováni a je třeba zvážit monitorování funkce ledvin po zahájení souběžné terapie a její pravidelné kontrolování poté.

Kyselina acetylsalicylová: Ve studii se zdravými hodnocenými osobami neměla dávka 120 mg etorikoxibu denně žádný vliv na antiagregační aktivitu kyseliny acetylsalicylové (81 mg jednou denně). Etorikoxib lze užívat současně s kyselinou acetylsalicylovou v dávkách užívaných v kardiovaskulární profylaxi (nízká dávka kyseliny acetylsalicylové). Současné podávání nízkých dávek acetylsalicylové kyseliny s etorikoxibem však může vést ke zvýšení výskytu gastrointestinálních vředů nebo jiných komplikací ve srovnání s užíváním samotného etorikoxibu. Současné podávání etorikoxibu s dávkami kyseliny acetylsalicylové *vyššími* než dávky užívané v kardiovaskulární profylaxi nebo s jinými nesteroidními protizánětlivými léky se nedoporučuje. (Viz body 5.1 a 4.4.)

Cyklosporin a takrolimus: I když tato interakce nebyla v případě podávání etorikoxibu sledována, může současné podávání cyklosporinu nebo takrolimu s jakýmkoli nesteroidním protizánětlivým lékem zvyšovat nefrotoxický účinek cyklosporinu nebo takrolimu. Při užívání etorikoxibu současně s kterýmkoli z těchto přípravků je třeba sledovat funkci ledvin.

Farmakokinetické interakce

Vliv etorikoxibu na farmakokinetiku jiných léků

Lithium: Nesteroidní protizánětlivé léky snižují renální exkreci lithia, a proto zvyšují jeho hladinu v plazmě. Je-li to potřebné, sledujte pečlivě lithium v krvi a upravte dávku lithia, užívá-li se v kombinaci s NSAID a je-li léčba NSAID přerušena.

Metotrexat: Účinky podávání 60, 90 nebo 120 mg etorikoxibu jednou denně po dobu sedmi dnů u pacientů užívajících jednou týdně metotrexat v dávce 7,5 až 20 mg k léčbě revmatoidní artritidy se zabývaly dvě studie. Etorikoxib v dávce 60 a 90 mg neměl žádný vliv na koncentraci metotrexatu v plazmě nebo renální clearance. V jedné studii neměla dávka 120 mg etorikoxibu žádný účinek, ve druhé studii však etorikoxib zvyšoval koncentrace metotrexatu v plazmě o 28 % a snižoval renální schopnost vylučovat metotrexat o 13 %. Při současném podávání etorikoxibu a metotrexatu se proto doporučuje přiměřené sledování toxicity spojené s metotrexatem.

Perorální antikoncepční přípravky: Etorikoxib podávaný v dávce 60 mg současně s perorálním kontraceptivem obsahujícím 35 μg ethinylestradiolu (EE) a 0,5 až 1 mg norethisteronu po dobu 21 dní zvětšil plochu pod křivkou (AUC_{0-24h}) v ustáleném stavu pro EE o 37 %. Etorikoxib v dávce120 mg podávaný se stejným perorálním kontraceptivem současně nebo samostatně po 12-ti hodinách zvýšil ustálené (steady-state) hodnoty EE $AUC_{0-24\ hodin}$ o 50 až 60 %. Toto zvýšení koncentrací EE je třeba zvážit při výběru perorálního antikoncepčního přípravku, který bude pacientka užívat zároveň s etorikoxibem.

Zvýšení EE může zvyšovat výskyt nežádoucích příhod spojených s perorální antikoncepcí (např. žilní tromboembolické příhody u žen ohrožených tímto rizikem).

Hormonální substituční terapie: Podávání etorikoxibu v dávce 120 mg spolu s hormonální substituční terapií zahrnující konjugované estrogeny (PREMARIN™ 0,625 mg) po dobu 28 dnů vedlo ke zvýšení hodnot AUC_{0-24h} nekonjugovaného estrogenu (41 %), ekvilinu (76 %) a 17-β-estradiolu (22 %) v ustáleném stavu. Účinek doporučených dlouhodobých dávek etorikoxibu (60 a 90 mg) nebyl hodnocen. Účinky etorikoxibu v dávce 120 mg na expozici (AUC_{0-24h}) těmto estrogenním složkám přípravku PREMARIN byly menší než polovina účinků, pozorovaných v případech, kdy byl PREMARIN podáván samostatně a dávka byla zvýšena z 0,625 na 1,25 mg. Klinický význam uvedeného nárůstu není znám a vyšší dávky přípravku PREMARIN v kombinaci s etorikoxibem nebyly hodnoceny. Uvedená zvýšení koncentrace estrogenu je nutno vzít v úvahu při výběru postmenopauzální hormonální terapie pro současné užívání spolu s etorikoxibem, protože zvýšení expozice vůči estrogenu by mohlo zvýšit riziko nežádoucích účinků spojených s hormonální substituční terapií.

Prednison / prednisolon: Ve studiích zaměřených na interakce léků neměl etorikoxib klinicky významné účinky na farmakokinetiku prednisonu / prednisolonu.

Digoxin: Dávka 120 mg etorikoxibu jednou denně po dobu 10 dnů podávaná zdravým dobrovolníkům nezvyšovala ustálené (steady-state) hodnoty $AUC_{0-24\ hodin}$ v plazmě nebo renální eliminaci digoxinu. Bylo zjištěno zvýšení hodnoty C_{max} digoxinu (přibližně o 33 %). Toto zvýšení není obvykle u většiny pacientů významné. Pacienty s vysokým rizikem toxicity digoxinu je však třeba při současném podávání etorikoxibu a digoxinu z tohoto hlediska sledovat.

Vliv etorikoxibu na léky metabolizované sulfotransferázami
Etorikoxib je inhibitor aktivity lidské sulfotransferázy, zejména SULT1E1, a bylo prokázáno, že zvyšuje koncentrace ethinyl-estradiolu v séru. I když jsou znalosti o účincích vícenásobných sulfotransferáz v současné době omezené a klinické důsledky pro mnoho léků se dosud zkoumají, může být vhodné uplatnit opatrnost při podávání etorikoxibu současně s jinými léky metabolizovanými primárně lidskými sulfotransferázami (např. perorálně podávaný salbutamol a minoxidil).

Vliv etorikoxibu na léky metabolizované izoenzymy CYP
Na základě výsledků studií *in vitro* se nepředpokládá, že etorikoxib inhibuje cytochromy P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 nebo 3A4. V jedné studii se zdravými osobami nezměnilo podávání 120 mg etorikoxibu hepatickou aktivitu CYP3A4 při hodnocení pomocí dechové zkoušky na erytromycin.

Účinky jiných léků na farmakokinetiku etorikoxibu
Hlavní cesta metabolizmu etorikoxibu závisí na enzymech CYP. Zdá se, že CYP3A4 přispívá k metabolizmu etorikoxibu *in vivo*. Studie *in vitro* naznačují, že enzymy CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 a CYP2C19 mohou také katalyzovat hlavní metabolické cesty, jejich kvantitativní role však nebyly *in vivo* studovány.

Ketokonazol: Ketokonazol, silný inhibitor CYP3A4, podávaný v množství 400 mg jednou denně po dobu 11 dnů zdravým dobrovolníkům, neměl žádný klinicky významný vliv na farmakokinetiku jednou denně podávaného etorikoxibu v dávce 60 mg (43 % zvýšení AUC).

Rifampicin: Současné podávání etorikoxibu s rifampicinem, silně podporujícím CYP enzymy, vedlo k 65 % snížení koncentrací etorikoxibu v plazmě. Tento vzájemný účinek může vést k obnovenému výskytu symptomů při současném podávání etorikoxibu s rifampicinem. I když tato informace může naznačovat zvýšení dávky, nebyly dávky etorikoxibu vyšší než dávky uváděné pro každou indikaci dosud studovány v kombinaci s rifampicinem, a proto se současné podávání obou léků nedoporučuje (viz bod 4.2).

Antacida: Antacida neovlivňují farmakokinetiku etorikoxibu v klinicky významné míře.

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství
Užívání etorikoxibu se stejně jako užívání jakékoli jiné léčivé látky, o níž je známo, že blokuje COX-2, nedoporučuje ženám, které se snaží otěhotnět.

Nejsou k dispozici klinické údaje o užívání etorikoxibu v těhotenství. Ve studiích na zvířatech byla prokázána reproduktivní toxicita (viz bod 5.3). Možné riziko u lidí není známo. Etorikoxib, stejně jako jiné léčivé přípravky blokující syntézu prostaglandinů, může způsobovat netečnost dělohy (uterine inertia) a předčasné uzavření ductus arteriosus v posledním trimestru. Etorikoxib je v těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3). Pokud žena otěhotní během léčby, je nutné podávání etorikoxibu přerušit.

Laktace
Není známo, zda se etorikoxib vylučuje do mateřského mléka. Etorikoxib se vylučuje do mléka kojících laboratorních potkanů. Ženy užívající etorikoxib nesmí kojit. (Viz body 4.3 a 5.3.)

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie vlivu etorikoxibu na posouzení schopnosti řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti, u kterých se při užívání etorikoxibu objevuje závrať, motání hlavy nebo ospalost, by neměli řídit ani obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

V klinických studiích byla hodnocena bezpečnost užívání etorikoxibu na přibližně 4 800 osobách, včetně přibližně 3 400 pacientů s osteoartrózou, revmatoidní artritidou nebo chronickou bolestí v dolní části zad (přibližně 600 pacientů s osteoartrózou nebo revmatoidní artritidou se léčilo jeden rok nebo déle).

V klinických studiích byl profil nežádoucích účinků u pacientů s osteoartrózou nebo s revmatoidní artritidou, léčených etorikoxibem po dobu jednoho roku nebo déle, podobný.

V jedné klinické studii s akutní dnavou artritidou byli pacienti léčeni etorikoxibem v dávce 120 mg jednou denně po dobu osmi dní. Profil nežádoucích účinků byl obecně stejný jako profil v kombinovaných studiích osteoartrózy, revmatoidní artritidy a chronické bolesti v dolní části zad.

Byly hlášeny následující nežádoucí účinky s vyšším výskytem než při užívání placeba v klinických studiích u pacientů s osteoartrózou, revmatoidní artritidou nebo chronickou bolestí v dolní části zad léčených etorikoxibem 60 mg nebo 90 mg po dobu až 12 týdnů nebo po uvedení přípravku na trh:

[Velmi časté (>1/10) Časté (>1/100, <1/10) Méně časté (>1/1000, <1/100) Vzácné (>1/10 000, <1/1000) Velmi vzácné (<1/10 000) včetně izolovaných případů]

Infekční a parazitární onemocnění:
Méně časté: gastroenteritida, infekce horního dýchacího traktu, infekce močového systému.

Porucha imunitního systému:
Velmi vzácné: reakce přecitlivělosti, včetně angioedému, anafylaktické/anafylaktoidní reakce.

Poruchy metabolismu a výživy:
*Časté:*edém / zadržování tekutin

Méně časté: zvýšení nebo snížení chuti k jídlu, přírůstek hmotnosti.

Psychiatrické poruchy:
Méně časté: úzkost, deprese, snížení duševní čilosti.
Velmi vzácné: zmatenost, halucinace.

Poruchy nervového systému:
Časté: závrať, bolest hlavy.
Méně časté: porucha chuti, nespavost, parestezie / hypestezie, ospalost.

Oční poruchy:
Méně časté: neostré vidění.

Ušní poruchy:
Méně časté: tinitus.

Srdeční poruchy:
Méně časté: městnavé srdeční selhání, nespecifické změny EKG, infarkt myokardu*.

Cévní poruchy:
Časté: hypertenze.
Méně časté: návaly, cerebrovaskulární příhoda*.
Velmi vzácné: hypertenzní krize.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:
Méně časté: kašel, dyspnoe, epistaxe.
*Velmi vzácné:*bronchospasmus.

Gastrointestinální poruchy:
Časté: gastrointestinální poruchy (např. bolest břicha, flatulence, pálení žáhy), průjem, dyspepsie, epigastrické potíže, nauzea.
Méně časté: břišní napětí, kyselý reflux, změna obvyklé činnosti střev, zácpa, sucho v ústech, gastroduodenální vřed, syndrom dráždivého střeva, zánět jícnu, vřed v ústech, zvracení.
Velmi vzácné: peptické vředy včetně gastrointestinální perforace a krvácení (hlavně u starších jedinců).

Poruchy jater a žlučových cest:
Velmi vzácné: hepatitida.

Poruchy kůže a podkoží:
Méně časté: ekchymóza, otok obličeje, svědění, vyrážka.
Velmi vzácné: kopřivka, Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza.

Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně:
Méně časté: svalové křeče, muskuloskeletální bolest / ztuhlost.

---

* Na základě dlouhodobých klinických studií kontrolovaných placebem nebo aktivně byly selektivní COX-2 inhibitory dávány do souvislosti se zvýšením rizika závažných trombotických arteriálních příhod, včetně infarktu myokardu a cévní mozkové příhody. Na základě existujících údajů není pravděpodobné, že by zvýšení absolutního rizika těchto příhod bylo za rok vyšší než 1 % (méně časté).

Poruchy ledvin a močových cest:
Méně časté: proteinurie.
Velmi vzácné: renální insuficience včetně selhání ledvin, které je po vysazení léčby obvykle reverzibilní (viz bod 4.4).

Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání:
Časté: tělesná slabost / únava, onemocnění podobné chřipce.
Méně časté: bolest na hrudi.

Abnormální klinické a laboratorní nálezy nezařazené jinde:
Časté: zvýšená hodnota ALT, zvýšená hodnota AST.
Méně časté: zvýšená hodnota močoviny v krvi, zvýšená hodnota kreatin-fosfokinázy, snížená hodnota hematokritu, snížená hodnota hemoglobinu, hyperkalémie, snížení počtu bílých krvinek, snížení počtu krevních destiček, zvýšená hodnota kreatininu v séru, zvýšená hodnota kyseliny močové.

Následující závažné nežádoucí účinky byly zjištěny ve spojení s užíváním nesteroidních protizánětlivých léků a nelze je vyloučit ani u léčby etorikoxibem: nefrotoxicita včetně intersticiální nefritidy a nefrotického syndromu; hepatotoxicita včetně jaterního selhání, žloutenky a pankreatitidy; nežádoucí účinky na kůži a sliznice a závažné kožní reakce (viz 4.4).

4.9 Předávkování

Během klinických studií nebyly hlášeny žádné případy předávkování etorikoxibem.

V klinických studiích nevedlo podávání jednotlivých dávek etorikoxibu do 500 mg a opakovaných dávek do 150 mg denně po dobu 21 dnů k významné toxicitě.

V případě předávkování je rozumné učinit všechna obvyklá podpůrná opatření, např. odstranit nevstřebanou látku z gastrointestinálního traktu, zavést klinické sledování (monitoring) a podle potřeby zahájit podpůrnou léčbu.

Etorikoxib nelze dialyzovat hemodialýzou; není známo, zda lze etorikoxib dialyzovat peritoneální dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: nesteroidní protizánětlivé a antirevmatické přípravky, koxiby
ATC kód: M01AH05

Etorikoxib je v rámci klinických dávek perorální selektivní inhibitor cyklooxygenázy-2 (COX-2).

V klinických farmakologických studiích vykazoval přípravek < SMYŠLENÝ NÁZEV > při dávkách do 150 mg denně inhibici COX-2 v závislosti na užité dávce bez inhibice COX-1. Etorikoxib nebránil gastrické syntéze prostaglandinu a neměl vliv na funkci krevních destiček.

Cyklooxygenáza je odpovědná za tvorbu prostaglandinů. Byly zjištěny dvě izoformy, COX-1 a COX-2. COX-2 je izoformou enzymu, o němž se zjistilo, že je indukován prozánětlivými podněty a byla vyslovena domněnka, že je převážně odpovědný za syntézu prostanoidních mediátorů bolesti, zánětu a horečky. COX-2 se podílí i na ovulaci, implantaci a uzavření ductus arteriosus, regulaci funkce ledvin a na funkcích centrálního nervového systému (indukce horečky, vnímání bolesti a kognitivní funkce).

Může hrát úlohu i při hojení vředů. Přítomnost COX-2 byla zjištěna v lidské tkáni v okolí žaludečních vředů, ale význam této skutečnosti pro hojení vředů nebyl stanoven.

Přibližně 3 100 pacientů bylo léčeno etorikoxibem v dávce ≥ 60 mg denně po dobu 12 týdnů nebo déle. Nebyl zjištěn zřejmý rozdíl v počtu závažných trombotických kardiovaskulárních příhod mezi pacienty, kteří dostávali etorikoxib v dávce ≥ 60 mg, placebo nebo NSAID neobsahující naproxen. Výskyt těchto příhod však byl vyšší u pacientů, kteří dostávali etorikoxib, ve srovnání s pacienty, kteří dostávali naproxen v dávce 500 mg dvakrát denně. Rozdíl v antiagregační aktivitě mezi některými NSAID blokujícími COX-1 a selektivními inhibitory COX-2 může být klinicky významný u pacientů s rizikem tromboembolických příhod. Inhibitory COX-2 snižují tvorbu systémového (a proto možná endotheliálního) prostacyklinu, aniž by ovlivňovaly tromboxany v krevních destičkách. Klinický význam těchto zjištění nebyl stanoven.

Studie s přibližně 7 100 pacienty s osteoartrózou srovnávala etorikoxib v dávce 90 mg (1,5násobku doporučené dávky pro OA) s diklofenakem v dávce 150 mg z hlediska snášenlivosti gastrointestinálním traktem. Pacienti se léčili po průměrnou dobu 11 měsíců. Ve studii bylo povoleno užívání gastroprotektivních přípravků a nízkých dávek kyseliny acetylosalicylové. Údaje z hlediska bezpečnosti pro gastrointestinální a kardiovaskulární systém jsou shrnuty níže.

Výsledky snášenlivosti a bezpečnosti z hlediska gastrointestinálního traktu: ve srovnání s diklofenakem byl etorikoxib spojen se statisticky významně nižším procentem ukončení účasti ve studii v důsledku předem definovaného souhrnného hodnoceného parametru klinických gastrointestinálních nežádoucích účinků a laboratorně zjištěných nežádoucích účinků v souvislosti se zvýšenými hodnotami jaterních testů. V klinické praxi byl výskyt gastrointestinálních příhod vedoucích k odstoupení v případě etorikoxibu ve srovnání s diklofenakem statisticky významně nižší (7,1 % oproti 9,1 %). Stupeň potvrzeného výskytu perforací, tvorby vředů a krvácení v horní části gastrointestinálního traktu byl u etorikoxibu i diklofenaku stejný (1,11 na 100 paciento-roků).

Ve studii byly získány následující další výsledky z hlediska bezpečnosti:

Kardiovaskulární údaje:
Četnosti příhod z hlediska závažných trombotických příhod byly následující: Etorikoxib 1,25 příhod na 100 paciento-roků oproti 1,15 příhod na 100 paciento-roků pro diklofenak (relativní riziko 1,07; 95 % interval spolehlivosti 0,65 %, 1,74 %). Výskyt infarktu myokardu byl 0,68 na 100 paciento-roků při podávání etorikoxibu oproti 0,42 na 100 paciento-roků při podávání diklofenaku. Výskyt ischemických cévních mozkových příhod dosáhl 0,14 na 100 paciento-roků při podávání etorikoxibu oproti 0,23 na 100 paciento-roků při podávání diklofenaku.

Kardiorenální příhody: U statisticky významně více pacientů léčených etorikoxibem ve srovnání s diklofenakem došlo k rozvoji nežádoucích účinků v souvislosti s hypertenzí (11,7 % oproti 5,9 %) a s otoky (7,5 % oproti 5,9 %). Byl pozorován vyšší počet vystoupení ze studie kvůli hypertenzi (2,3 % oproti 0,7 %), tento rozdíl byl statisticky významný. Výskyt vystoupení pacientů ze studie v důsledku otoků dosáhl 0,9 % u etorikoxibu oproti 0,7 % u diklofenaku. Výskyt městnavého srdečního selhání byl 0,4 % u etorikoxibu oproti 0,2 % u diklofenaku.

Nežádoucí účinky na játra: Při léčbě etorikoxibem došlo ve srovnání s diklofenakem ke statisticky významně nižšímu počtu vystoupení ze studie (0,3 % oproti 5,2 %), a to ve velké míře kvůli zvýšení hodnot jaterních testů. Ve většině případů zvýšení hodnot jaterních testů u osob léčených diklofenakem, které vedly k jejich vystoupení ze studie, se jednalo o více než trojnásobné zvýšení nad horní hranici normálu.

U pacientů s osteoartrózou (OA) přineslo podávání 60 mg etorikoxibu jednou denně významné zlepšení bolesti a hodnocení stavu nemoci pacientem. Tyto příznivé účinky byly pozorovány již druhý den léčby a přetrvávaly až 52 týdnů.

U pacientů s revmatoidní artritidou (RA) přineslo podávání 90 mg etorikoxibu jednou denně významné zlepšení bolesti, zánětu a mobility. Tyto příznivé účinky přetrvávaly po celou dvanáctitýdenní dobu léčby.

U pacientů trpících záchvaty akutní dnavé artritidy přineslo podávání 120 mg etorikoxibu jednou denně po dobu osmi dnů úlevu od střední až extrémní bolesti kloubů a zánětu srovnatelnou s účinky podávání 50 mg indometacinu třikrát denně. Tlumení bolesti bylo pozorováno již čtyři hodiny po zahájení léčby.

Při studiích zaměřených specificky na měření nástupu účinku etorikoxibu byl nástup účinku zjištěn již 24 minut po podání.

Při dvou dvanáctitýdenních dvojitě zaslepených endoskopických studiích byl kumulativní výskyt gastroduodenálních vředů významně nižší u pacientů léčených etorikoxibem 120 mg jednou denně než u pacientů léčených jak naproxenem 500 mg dvakrát denně, tak ibuprofenem 800 mg třikrát denně. Při užívání etorikoxibu byla ulcerace zjištěna častěji než při užívání placeba.

Předem specifikovaná kombinovaná analýza osmi klinických studií s přibližně 4 000 pacienty trpícími OA, RA nebo chronickými bolestmi v dolní části zad hodnotila četnost výskytu následujících parametrů: 1) vymizení symptomů horního gastrointestinálního traktu, 2) vymizení jakýchkoli nepříznivých gastrointestinálních jevů, 3) nové užívání gastroprotektivních léků a 4) nové užívání jakýchkoli gastrointestinálních léků. Bylo zjištěno přibližně 50 % snížení rizika těchto parametrů u pacientů léčených etorikoxibem (60, 90 nebo 120 mg denně) v porovnání s pacienty léčenými naproxenem 500 mg dvakrát denně nebo diklofenakem 50 mg třikrát denně. Nebyly zjištěny statisticky významné rozdíly mezi etorikoxibem a placebem.

Randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie s paralelní skupinou hodnotila účinky 15denního podávání etorikoxibu (90 mg), celekoxibu (200 mg 2krát denně), naproxenu (500 mg 2krát denně) a placeba na vylučování sodíku močí, krevní tlak a další parametry renální funkce u jedinců ve věku od 60 do 85 let se stravou zajišťující příjem 200 mEq sodíku denně. Účinky etorikoxibu, celekoxibu a naproxenu na vylučování sodíku močí po 2 týdny léčby byly podobné. Všechny aktivní srovnávané látky vykazovaly ve srovnání s placebem zvýšení systolického krevního tlaku; u etorikoxibu však došlo ve srovnání s celekoxibem a naproxenem 14. den ke statisticky významnému zvýšení (průměrná změna ve srovnání s výchozí hodnotou systolického krevního tlaku: etorikoxib 7,7 mmHg, celekoxib 2,4 mmHg, naproxen 3,6 mmHg).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce
Perorálně podávaný etorikoxib se dobře absorbuje. Absolutní biologická dostupnost dosahuje přibližně 100 %. Při podávání 120 mg jednou denně do ustáleného stavu byla zjištěna maximální koncentrace v plazmě (geometrický průměr C_{max} = 3,6 µg/ml) přibližně 1 hodinu (T_{max}) po podání dospělým na lačno. Geometrický průměr plochy pod křivkou ($AUC_{0\text{-}24\ hodin}$) byl 37,8 µg.h/ml). Farmakokinetika etorikoxibu je lineární v celém rozpětí klinického dávkování.

Podávání s jídlem (potraviny s vysokým obsahem tuku) nemělo žádný vliv na rozsah absorpce etorikoxibu po podání 120 mg dávky. Byla ovlivněna rychlost absorpce a došlo k 36 % snížení hodnoty C_{max} a zvýšení hodnoty T_{max} o 2 hodiny. Tyto údaje se nepovažují za klinicky signifikantní. V klinických studiích byl etorikoxib podáván bez ohledu na příjem potravy.

Distribuce
Etoricoxib se přibližně z 92 % váže na protein v plazmě v rozsahu koncentrací 0,05 až 5 µg/ml. Objem distribuce při ustáleném stavu (V_{dss}) byl u lidí přibližně 120 l.

Etorikoxib prostupuje placentou u laboratorních potkanů a králíků, a krevní mozkovou bariérou u laboratorních potkanů.

Metabolizmus
Etorikoxib je rozsáhle metabolizován a < 1 % dávky odchází v moči jako mateřská látka. Při hlavní cestě metabolizmu na derivát 6'-hydroxymetylu se jako katalyzátory uplatňují enzymy CYP. Zdá se, že CYP3A4 přispívá k metabolizmu etorikoxibu *in vivo*. Studie *in vitro* naznačují, že CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 a CYP2C19 mohou rovněž působit jako katalyzátory na hlavní metabolické cestě, jejich kvantitativní úlohy však nebyly *in vivo* studovány.

U člověka bylo zjištěno pět metabolitů. Základní metabolit je derivát kyseliny 6'- karboxylové etorikoxibu vytvořený další oxidací derivátu 6'-hydroxymetylu. Tyto hlavní metabolity buď nevykazují žádnou měřitelnou aktivitu nebo jsou pouze slabě aktivní jako inhibitory COX-2. Žádný z těchto metabolitů neinhibuje COX-1.

Eliminace
Po podání jedné 25mg dávky etorikoxibu označené radioaktivní látkou zdravým hodnoceným osobám se 70 % radioaktivity vyloučilo v moči a 20 % ve stolici, většinou jako metabolity. Méně než 2 % byly vyloučeny jako nezměněný lék.

Eliminace etorikoxibu probíhá téměř výhradně prostřednictvím metabolizmu následovaného renální exkrecí. Ustálené koncentrace etorikoxibu se dosahuje během sedmi dnů podávání 120 mg jednou denně, přičemž rychlost akumulace dosahuje přibližně 2, což odpovídá poločasu přibližně 22 hodin. Odstraňování z plazmy (plasma clearance) po 25 mg intravenózně podané dávce se odhaduje na přibližně 50 ml/min.

Charakteristika u různých typů pacientů

Starší osoby: Farmakokinetika u starších osob (65 let a starší) je podobná farmakokinetice u mladých osob.

Pohlaví: Farmakokinetika etorikoxibu je podobná u mužů jako u žen.

Jaterní insuficience: Pacienti s mírnou jaterní dysfunkcí (Child-Pughovo skóre 5-6) měli při podávání 60 mg etorikoxibu jednou denně přibližně o 16 % vyšší střední AUC v porovnání se zdravými hodnocenými osobami se stejným režimem podávání léku. Pacienti se středně těžkou jaterní dysfunkcí (Child-Pughovo skóre 7-9) měli při podávání 60 mg etorikoxibu ***každý druhý den*** podobné střední AUC jako zdravé hodnocené osoby, kterým bylo podáváno 60 mg etorikoxibu jednou denně. O pacientech s těžkou jaterní dysfunkcí (Child-Pughovo skóre ≥10) klinické nebo farmakokinetické údaje neexistují. (Viz body 4.2 a 4.3.)

Renální insuficience: Farmakokinetika jednotlivé dávky etorikoxibu 120 mg u pacientů se střední až těžkou renální nedostatečností a u pacientů s ledvinovým onemocněním v konečném stádiu, u kterých se provádí hemodialýza, se významně nelišila od výsledků zjištěných u zdravých hodnocených osob. Hemodialýza přispěla k eliminaci zanedbatelně (odstraňování dialýzou přibližně 50 ml/min). (Viz body 4.3 a 4.4.)

Děti: Farmakokinetika etorikoxibu u dětských pacientů (< 12 let věku) nebyla zkoumána.

Ve farmakokinetické studii (n = 16) s dospívajícími (ve věku 12 až 17 let) byla farmakokinetika u dospívajících vážících 40 až 60 kg, kteří užívali 60 mg etorikoxibu jednou denně, a u dospívajících vážících více než 60 kg, kteří užívali etorikoxib 90 mg jednou denně, podobná jako farmakokinetika u dospělých, kteří užívali 90 mg etorikoxibu jednou denně. Bezpečnost a účinnost etorikoxibu u dětských pacientů nebyla stanovena. (Viz bod 4.2, *Užití v pediatrii*".)

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

V předklinických studiích bylo prokázáno, že etorikoxib není genotoxický. Etorikoxib nebyl karcinogenní u myší. U laboratorních potkanů se vyvinuly hepatocelulární adenomy a adenomy z folikulárních buněk štítné žlázy při podávání více než dvojnásobku denní dávky podávané lidem (90 mg) při systémové expozici a denním podávání přibližně dva roky. Tyto adenomy zjištěné u laboratorních potkanů se považují za důsledek mechanizmu specifického pro tento živočišný druh spojeného s indukcí jaterního CYP enzymu. Nebylo zjištěno, že by etorikoxib působil indukci jaterního enzymu CYP3A u lidí.

U laboratorních potkanů se gastrointestinální toxicita etorikoxibu zvyšovala s dávkou a dobou expozice. Ve čtrnáctitýdenní studii zaměřené na toxicitu způsobil etorikoxib gastrointestinální vředy při expozicích vyšších než expozice používané u člověka při léčebné dávce. Při studiích toxicity trvajících 53 a 106 týdnů byly gastrointestinální vředy zjištěny také při expozici srovnatelné s expozicí používanou u lidí při podávání léčebné dávky. U psů byly renální a gastrointestinální abnormality pozorovány při vyšších expozicích.

Etorikoxib nebyl teratogenní ve studiích reprodukční toxicity na laboratorních potkanech při dávkování 15 mg/kg/den (to znamená přibližně 1,5krát více než denní dávka u člověka (90 mg) na základě systémové expozice). U králíků nebyly pozorovány žádné externí nebo skeletální malformace plodu, které by se vztahovaly k podávání přípravku. U králíků, kterým byl podáván etorikoxib, byl pozorován nízký výskyt kardiovaskulárních malformací, který nezávisel na dávkování. Vztah k podávání přípravku nebyl zjištěn. U laboratorních potkanů a králíků nebyly pozorovány žádné vlivy na zárodek / plod při systémové expozici stejné jako denní dávka u lidí (90 mg) nebo nižší. Bylo však zjištěno snížení přežití zárodku / plodu při expozici stejné nebo 1,5krát vyšší než expozice lidí . (Viz body 4.3 a 4.6.)

Etorikoxib se vylučoval do mléka kojících laboratorních potkanů v koncentraci přibližně dvojnásobné než koncentrace v plazmě. U mláďat kojených tímto mlékem se projevilo snížení tělesné hmotnosti.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro: Dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého, sodná sůl kroskarmelosy, magnesium-stearát, mikrokrystalická celulosa.

Potah tablety: Karnaubský vosk, monohydrát laktosy, hypromelosa, oxid titaničitý (E171), triacetin. 60mg a 120mg tablety obsahují také hlinitý lak indigokarmínu (E132) a žlutý oxid železitý (E172).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Lahvičky: Uchovávejte v dobře uzavřeném obalu.
Blistry: Uchovávejte v původním vnitřním obalu.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Al/Al blistry v baleních obsahujících 2, 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 98 nebo 100 tablet.

Al/Al blistry (jednodávkové) v baleních po 50 nebo 100 tabletách.

Bílé, kulaté HDPE lahvičky s bílým polypropylenovým uzávěrem obsahující 30 nebo 90 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Návod k použití přípravku a zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

10. DATUM REVIZE TEXTU

PŘÍLOHA IV

PODMÍNKY ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Opatření pro další sledování přípravku na straně držitele rozhodnutí o registraci

Na základě žádosti výboru CHMP souhlasil držitel rozhodnutí o registraci s tím, že v rámci dalšího sledování učiní níže uvedená opatření:

Oblast	**Popis**
Klinický aspekt 1	Držitel rozhodnutí o registraci se zavázal, že bude výbor CHMP informovat o výsledcích studií MEDAL a EDGE II o kardiovaskulární a gastrointestinální bezpečnosti, jakmile budou tyto studie ukončeny, a že bude v relevantních případech poskytovat potřebné aktualizované informace.
Klinický aspekt 2	Pokračovat ve sledování vlivu etorikoxibu na pacienty s použitím databáze GPRD a vyhodnotit případný přínos pozorovací(ch) studie(í). Poskytnout výboru CHMP protokol z popisné studie.
Klinický aspekt 3	Dodatečné změny Souhrnu údajů o přípravku budou ihned sděleny odborným zdravotnickým pracovníkům a zapracovány do tištěných materiálů a webových stránek daného přípravku.
Klinický aspekt 4	Provést plán řízení rizik v podobě, v jaké byl představen výboru CHMP na jeho zasedání v květnu 2005 a jak byl nastíněn v odpovědi na hodnotící zprávu ze dne 10. května 2005.