

PRÍLOHA I

**ZOZNAM NÁZVOV, LIEKOVÝCH FORIEM, SÍL LIEKOV, CESTY PODANIA A
DRŽITEĽOV ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII V ČLENSKÝCH ŠTÁTOCH A NÓRSKU A
ISLANDE**

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Cesta podania</u>
Rakúsko	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Rakúsko	Arcoxia	60 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Rakúsko	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Rakúsko	Arcoxia	90 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Rakúsko	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Rakúsko	Arcoxia	120 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Rakúsko	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Rakúsko	Auxib	60 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Rakúsko	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Rakúsko	Auxib	90 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Rakúsko	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Rakúsko	Auxib	120 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Belgicko	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Belgicko	Arcoxia	60 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Cesta podania</u>
Belgicko	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Belgicko	Arcoxia	90 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Belgicko	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Belgicko	Arcoxia	120 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Belgicko	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Belgicko	Ranaxox	60 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Belgicko	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Belgicko	Ranaxox	90 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Belgicko	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Belgicko	Ranaxox	120 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Cyprus	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holandsko	Arcoxia	60 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Cyprus	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holandsko	Arcoxia	90 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Cesta podania</u>
Cyprus	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holandsko	Arcoxia	120 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Česká republika	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holandsko	Arcoxia	60 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Česká republika	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holandsko	Arcoxia	90 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Česká republika	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holandsko	Arcoxia	120 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Dánsko	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holandsko	Arcoxia	60 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Dánsko	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holandsko	Arcoxia	90 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Cesta podania</u>
Dánsko	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holandsko	Arcoxia	120 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Estónsko	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Estónsko	Arcoxia	60 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Estónsko	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Estónsko	Arcoxia	90 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Estónsko	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Estónsko	Arcoxia	120 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Fínsko	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holandsko	Arcoxia	60 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Fínsko	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holandsko	Arcoxia	90 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Cesta podania</u>
Fínsko	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holandsko	Arcoxia	120 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Fínsko	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holandsko	Turox	60 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Fínsko	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holandsko	Turox	90 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Fínsko	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holandsko	Turox	120 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Nemecko	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Nemecko	Etoricoxib MSD	120 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Nemecko	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Nemecko	Etoricoxib MSD	90 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Cesta podania</u>
Nemecko	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Nemecko	Etoricoxib MSD	60 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Nemecko	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Nemecko	Auxib	120 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Nemecko	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Nemecko	Auxib	90 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Nemecko	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Nemecko	Auxib	60 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Nemecko	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Nemecko	Arcoxia	120 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Nemecko	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Nemecko	Arcoxia	90 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Nemecko	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Nemecko	Arcoxia	60 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Cesta podania</u>
Grécko	Vianex S.A Tatoiou Street 18 Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Athens Grécko	Arcoxia	60 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Grécko	Vianex S.A Tatoiou Street 18 Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Athens Grécko	Arcoxia	90 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Grécko	Vianex S.A Tatoiou Street 18 Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Athens Grécko	Arcoxia	120 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Grécko	Vianex S.A Tatoiou Street 18 Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Athens Grécko	Turox	60 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Grécko	Vianex S.A Tatoiou Street 18 Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Athens Grécko	Turox	90 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Cesta podania</u>
Grécko	Vianex S.A Tatoiou Street 18 Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Athens Grécko	Turox	120 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Maďarsko	MSD Hungary Ltd. Alkotás utca 50 H-1123 Budapest Maďarsko	Arcoxia	60 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Maďarsko	MSD Hungary Ltd. Alkotás utca 50 H-1123 Budapest Maďarsko	Arcoxia	90 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Maďarsko	MSD Hungary Ltd. Alkotás utca 50 H-1123 Budapest Maďarsko	Arcoxia	120 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Island	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holandsko	Arcoxia	60 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Island	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holandsko	Arcoxia	90 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Cesta podania</u>
Island	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holandsko	Arcoxia	120 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Írsko	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Veľká Británia	Arcoxia	60 mg	Tableta	Perorálne použitie
Írsko	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Veľká Británia	Arcoxia	90 mg	Tableta	Perorálne použitie
Írsko	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Veľká Británia	Arcoxia	120 mg	Tableta	Perorálne použitie
Taliansko	Merck Sharp E Dohme Italia S.p.A Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Taliansko	Arcoxia	60 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Taliansko	Merck Sharp E Dohme Italia S.p.A Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Taliansko	Arcoxia	90 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Cesta podania</u>
Taliansko	Merck Sharp E Dohme Italia S.p.A Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Taliansko	Arcoxia	120 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Taliansko	Istituto Gentili S.p.A. Via Benedetto Croce, 37 I-56125 Pisa Taliansko	Algix	60 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Taliansko	Istituto Gentili S.p.A. Via Benedetto Croce, 37 I-56125 Pisa Taliansko	Algix	90 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Taliansko	Istituto Gentili S.p.A. Via Benedetto Croce, 37 I-56125 Pisa Taliansko	Algix	120 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Taliansko	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Taliansko	Recoxib	60 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Taliansko	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Taliansko	Recoxib	90 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Taliansko	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Taliansko	Recoxib	120 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Cesta podania</u>
Taliansko	Addenda Pharma S.r.l. Via dei Santi Pietro e Paolo, 30 00144 Roma Taliansko	Tauxib	60 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Taliansko	Addenda Pharma S.r.l. Via dei Santi Pietro e Paolo, 30 00144 Roma Taliansko	Tauxib	90 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Taliansko	Addenda Pharma S.r.l. Via dei Santi Pietro e Paolo, 30 00144 Roma Taliansko	Tauxib	120 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Lotyšsko	SIA "Merck Sharp & Dohme Latvija" Skanstes iela 13 LV-1013 Riga Lotyšsko	Arcoxia	60 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Lotyšsko	SIA "Merck Sharp & Dohme Latvija" Skanstes iela 13 LV-1013 Riga Lotyšsko	Arcoxia	90 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Lotyšsko	SIA "Merck Sharp & Dohme Latvija" Skanstes iela 13 LV-1013 Riga Lotyšsko	Arcoxia	120 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Litva	Merck Sharp & Dohme UAB, Lithuania Gelezinio Vilko 18A 01112 Vilnius Litva	Aroxia	60 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Cesta podania</u>
Litva	Merck Sharp & Dohme UAB, Lithuania Gelezinio Vilko 18A 01112 Vilnius Litva	Aroxia	90 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Litva	Merck Sharp & Dohme UAB, Lithuania Gelezinio Vilko 18A 01112 Vilnius Litva	Aroxia	120 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Luxembursko	Merck Sharp&Dohme s.a. 1180, Chaussée de Waterloo B-1135 Bruxelles Belgicko	Aroxia	60 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Luxembursko	Merck Sharp&Dohme s.a. 1180, Chaussée de Waterloo B-1135 Bruxelles Belgicko	Aroxia	90 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Luxembursko	Merck Sharp&Dohme s.a. 1180, Chaussée de Waterloo B-1135 Bruxelles Belgicko	Aroxia	120 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Luxembursko	Merck Sharp&Dohme s.a. 1180, Chaussée de Waterloo B-1135 Bruxelles Belgicko	Ranaxox	60 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Luxembursko	Merck Sharp&Dohme s.a. 1180, Chaussée de Waterloo B-1135 Bruxelles Belgicko	Ranaxox	90 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Cesta podania</u>
Luxembursko	Merck Sharp&Dohme s.a. 1180, Chaussée de Waterloo B-1135 Bruxelles Belgicko	Ranaxox	120 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Malta	Merck Sharp & Dohme Limited Hertfordshire Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Veľká Británia	Arcoxia	60 mg	Tableta	Perorálne použitie
Malta	Merck Sharp & Dohme Limited Hertfordshire Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Veľká Británia	Arcoxia	90 mg	Tableta	Perorálne použitie
Malta	Merck Sharp & Dohme Limited Hertfordshire Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Veľká Británia	Arcoxia	120 mg	Tableta	Perorálne použitie
Holandsko	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holandsko	Arcoxia	60 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Holandsko	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holandsko	Arcoxia	90 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Cesta podania</u>
Holandsko	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holandsko	Arcoxia	120 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Holandsko	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holandsko	Auxib	60 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Holandsko	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holandsko	Auxib	90 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Holandsko	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holandsko	Auxib	120 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Nórsko	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holandsko	Arcoxia	60 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Nórsko	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holandsko	Arcoxia	90 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Cesta podania</u>
Nórsko	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holandsko	Arcoxia	120 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Poľsko	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Puławska 303 02-785 Warszawa Poľsko	Arcoxia	60 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Poľsko	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Puławska 303 02-785 Warszawa Poľsko	Arcoxia	90 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Poľsko	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Puławska 303 02-785 Warszawa Poľsko	Arcoxia	120 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Portugalsko	Merck Sharp & Dohme, Lda Quinta Da Fonte Edificio Vasco da Gama, nº19, Porto Salvo 2770-192 Paço d'Arcos Portugalsko	Arcoxia	60 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Portugalsko	Merck Sharp & Dohme, Lda Quinta Da Fonte Edificio Vasco da Gama, nº19, Porto Salvo 2770-192 Paço d'Arcos Portugalsko	Arcoxia	90 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Cesta podania</u>
Portugalsko	Merck Sharp & Dohme, Lda Quinta Da Fonte Edifício Vasco da Gama, nº19, Porto Salvo 2770-192 Paço d' Arcos Portugalsko	Arcoxia	120 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Portugalsko	Bial-Portela & Ca., S.A. Av. Da Siderurgia Nacional 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugalsko	Exxiv	60 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Portugalsko	Bial-Portela & Ca., S.A. Av. Da Siderurgia Nacional 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugalsko	Exxiv	90 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Portugalsko	Bial-Portela & Ca., S.A. Av. Da Siderurgia Nacional 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugalsko	Exxiv	120 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Portugalsko	Farmacox-Companhia Farmacêutica, Lda. Quinta Da Fonte Edifício Vasco da Gama, nº19, Porto Salvo 2770-192 Paço d' Arcos Portugalsko	Turox	60 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Portugalsko	Farmacox-Companhia Farmacêutica, Lda. Quinta Da Fonte Edifício Vasco da Gama, nº19, Porto Salvo 2770-192 Paço d' Arcos Portugalsko	Turox	90 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Cesta podania</u>
Portugalsko	Farmacox-Companhia Farmacêutica, Lda. Quinta Da Fonte Edifício Vasco da Gama, nº19, Porto Salvo 2770-192 Paço d' Arcos Portugalsko	Turox	120 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Slovensko	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holandsko	Arcoxia	60 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Slovensko	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holandsko	Arcoxia	90 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Slovensko	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holandsko	Arcoxia	120 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Slovinsko	Merck sharp & Dohme Ltd. Šmartinska cesta 140 SI-1000 Ljubljana Slovinsko	Arcoxia	60 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Slovinsko	Merck sharp & Dohme Ltd. Šmartinska cesta 140 SI-1000 Ljubljana Slovinsko	Arcoxia	90 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Cesta podania</u>
Slovinsko	Merck sharp & Dohme Ltd. Šmartinska cesta 140 SI-1000 Ljubljana Slovinsko	Arcoxia	120 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Španielsko	Merck Sharp & Dohme de España S.A. Josefa Valcárcel 38 Madrid 28027 ŠPANIELSKO	Arcoxia	60 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Španielsko	Merck Sharp & Dohme de España S.A. Josefa Valcárcel 38 Madrid 28027 ŠPANIELSKO	Arcoxia	90 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Španielsko	Merck Sharp & Dohme de España S.A. Josefa Valcárcel 38 Madrid 28027 ŠPANIELSKO	Arcoxia	120 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Španielsko	Laboratorios Abelló S.A. Josefa Valcárcel 38 Madrid 28027 ŠPANIELSKO	Exxiv	60 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Španielsko	Laboratorios Abelló S.A. Josefa Valcárcel 38 Madrid 28027 ŠPANIELSKO	Exxiv	90 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Španielsko	Laboratorios Abelló S.A. Josefa Valcárcel 38 Madrid 28027 ŠPANIELSKO	Exxiv	120 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Cesta podania</u>
Švédsko	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holandsko	Arcoxia	60 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Švédsko	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holandsko	Arcoxia	90 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Švédsko	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holandsko	Arcoxia	120 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Švédsko	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holandsko	Turox	60 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Švédsko	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holandsko	Turox	90 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Švédsko	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holandsko	Turox	120 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Cesta podania</u>
Veľká Británia	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Veľká Británia	Arcoxia	60 mg	Tableta	Perorálne použitie
Veľká Británia	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Veľká Británia	Arcoxia	90 mg	Tableta	Perorálne použitie
Veľká Británia	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Veľká Británia	Arcoxia	120 mg	Tableta	Perorálne použitie
Veľká Británia	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Veľká Británia	Auxib	60 mg	Tableta	Perorálne použitie
Veľká Británia	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Veľká Británia	Auxib	90 mg	Tableta	Perorálne použitie
Veľká Británia	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Veľká Británia	Auxib	120 mg	Tableta	Perorálne použitie

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Cesta podania</u>
Veľká Británia	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Veľká Británia	Exxiv	60 mg	Tableta	Perorálne použitie
Veľká Británia	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Veľká Británia	Exxiv	90 mg	Tableta	Perorálne použitie
Veľká Británia	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Veľká Británia	Exxiv	120 mg	Tableta	Perorálne použitie
Veľká Británia	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Veľká Británia	Turox	60 mg	Tableta	Perorálne použitie
Veľká Británia	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Veľká Británia	Turox	90 mg	Tableta	Perorálne použitie
Veľká Británia	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Veľká Británia	Turox	120 mg	Tableta	Perorálne použitie

PRÍLOHA II

VEDECKÉ ZÁVERY A ODÔVODNENIE ZMIEN A DOPLNKOV V SÚHRNE CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU PREDLOŽENÝCH AGENTÚROU EMEA

VEDECKÉ ZÁVERY K ZMENÁM A DOPLNKOM V ROZHODNUTÍ O REGISTRÁCIÍ

V septembri 2004 informoval držiteľ rozhodnutia o registrácii rofekoxibu (selektívny COX-2 inhibítor) agentúru EMEA, že nové údaje o rofekoxibe z klinickej štúdie APPROVe odhalili riziko trombotických kardiovaskulárnych (KV) príhod. Tieto údaje viedli k tomu, že liek Vioxx (rofekoxib) bol držiteľom rozhodnutia o registrácii 30. septembra 2004 stiahnutý z celosvetového trhu a vznikli otázky týkajúce sa kardiovaskulárnej bezpečnosti ostatných inhibítorov COX-2.

Po diskusii na plenárnom zasadaní CHMP v októbri 2004 odporučila Európska komisia, aby táto problematika verejného zdravia týkajúca sa všetkých aspektov kardiovaskulárnej bezpečnosti, vrátane trombotických a kardiorenálnych príhod, bola predmetom arbitrážneho konania Spoločenstva podľa článku 31 smernice 2001/83/ES v znení zmien a doplnkov vzhľadom na decentralne registrované lieky s obsahom celekoxibu, etorikoxibu a lumirakoxibu a predmetom preskúmania podľa článku 18 nariadenia Rady (EHS) č. 2309/93 v znení zmien a doplnkov vzhľadom na centrálné registrované lieky s obsahom celekoxibu (Onsenal), parekoxibu (Dynastat/Rayzon) a valdekoxibu (Bextra/Valdyn). Arbitrážne konanie sa začalo v novembri 2004.

Na zasadaní CHMP vo februári 2005 prebehla diskusia o kardiovaskulárnej bezpečnosti. CHMP súhlasila, že je potrebné urgentné bezpečnostné obmedzenie (Urgent Safety Restriction, USR) týkajúce sa kardiovaskulárnej bezpečnosti na zavedenie nových kontraindikácií a zdôraznenie upozornení a informácií o nežiaducich účinkoch v SPC. Práce na vypracovaní obmedzení USR sa začali 16. februára 2005 a skončili 17. februára 2005.

Úrad FDA (Úrad pre kontrolu potravín a liekov) a agentúra EMEA požiadali 7. apríla 2005 firmu Pfizer, aby dobrovoľne stiahla liek Bextra (valdekoxib) z trhu. Firma Pfizer súhlasila s pozastavením predaja a marketingu výrobku Bextra na celom svete počas rokovania o nepriaznivom pomere rizika a prínosu vzhľadom na údaje o závažných kožných reakciách.

Firma Pfizer predložila na rokovaní 20. apríla 2005 údaje o závažných kožných reakciách pri liečbe valdekoxibom.

Na žiadosť Európskej komisie sa rozsah prebiehajúcej revízie tejto liekovej skupiny rozšíril popri aspektoch kardiovaskulárnej bezpečnosti aj na posúdenie závažných kožných reakcií.

V čase od novembra 2004 do júna 2005 držiteľ rozhodnutia o registrácii predložil CHMP na zasadaniach konaných v dňoch 18. januára a 15. februára 2005 ústne vysvetlenie o kardiovaskulárnej a kožnej bezpečnosti etorikoxibu.

CHMP dospela 23. júna 2005 k záveru, že

- na základe ďalšieho vyhodnotenia:
 - nových údajov o rofekoxibe získaných v klinickej štúdií APPROVe, v ktorej bolo zistené riziko trombotických KV príhod,
 - údajov o celekoxibe, uvedených v štúdií APC, ktoré poukazujú na zvýšené riziko závažných KV príhod v závislosti od dávky lieku,
 - údajov o valdekoxibe a parekoxibe uvedených štúdiách CABG (Coronary Artery Bypass Graft) a CABG II, ktoré preukázali zvýšený počet závažných KV tromboembolických príhod v ramene liečby parekoxibom/valdekoxibom v porovnaní so skupinou pacientov liečených placebom,
 - údajov o etorikoxibe v štúdií EDGE a zlúčených analýz ďalších klinických štúdií, ktoré poukazujú na súvislosť s vyšším trombotickým rizikom než má naproxén,
 - údajov o lumirakoxibe v štúdií Target, ktoré poukazujú na malý vzostup výskytu trombotických príhod (najmä infarktu myokardu) v porovnaní s naproxénom,

všetky dostupné údaje ukazujú zvýšené riziko KV nežiaducich reakcií na COX-2 inhibítory ako skupinu. CHMP súhlasila s tým, že existuje súvislosť medzi trvaním liečby a požitou dávkou a pravdepodobnosťou výskytu KV reakcie.

- Na základe vyhodnotenia údajov o závažných kožných reakciách sa preukázalo, že etorikoxib sa spája s relatívne nízkym počtom závažných kožných reakcií. Aktuálne odhady sa však opierajú o obmedzené údaje a nie je možné vyčíslit počet nenahlásených prípadov.

CHMP potvrdila zmeny a doplnenia písomnej informácie o lieku, ktoré už boli uskutočnené prostredníctvom zmeny typu II schválenej v máji 2005 na základe februárových urgentných bezpečnostných obmedzení a požadovala ďalšie zmeny.

Zmeny v písomnej informácii o lieku súvisiace s KV je možno zhrnúť nasledovne:

- doplnenie upozornenia, že rozhodnutie o predpísaní selektívneho COX-2 inhibítora musí byť podložené zhodnotením celkového rizika pre individuálneho pacienta,
- doplnenie upozornenia, že predpisujúci lekár má použiť najnižšiu účinnú dávku v čo najkratšom trvaní, pričom je potrebné pravidelne prehodnocovať pacientovu potrebu úľavy od bolesti,
- doplnenie kontraindikácií o *potvrdená ischemická choroba srdca a/alebo cerebrovaskulárne ochorenie a ochorenie periférnych artérií*,
- doplnenie upozornenia o výsledkoch klinických skúšok, v ktorých sa zistilo, že selektívne COX-2 inhibítory sa môžu spájať s rizikom trombotických príhod (najmä infarkt myokardu a náhla cievna mozgová príhoda) v porovnaní s placebom a niektorými nesteroidnými protizápalovými liekmi (NSA),
- pridanie upozornenia pre pacientov s rizikovými faktormi srdcových chorôb, ako sú vysoký krvný tlak, hyperlipidémia (vysoké hladiny cholesterolu), cukrovka a fajčenie,
- pridanie upozornenia pre predpisujúcich lekárov, aby zvažili ukončenie liečby, ak sa u pacientov počas liečby zhoršia uvedené funkcie orgánových systémov,
- doplnenie upozornenia pre predpisujúcich lekárov týkajúce sa hypertenzie a monitorovania krvného tlaku počas liečby etorikoxibom. Ak sa krvný tlak signifikantne zvýši, je nutné zvažiť alternatívnu liečbu.
- doplnenie varovania pre predpisujúcich lekárov, aby boli opatrní pri predpisovaní nesteroidných protizápalových liekov (NSA) v kombinácii s inhibítormi ACE alebo antagonistami receptorov angiotenzínu II.

Zmeny v písomnej informácii o lieku súvisiace so závažnými kožnými reakciami (SCAR) je možno zhrnúť nasledovne:

- pridanie upozornenia, že kožné reakcie vo väčšine prípadov nastupujú počas prvého mesiaca liečby,
- pridanie upozornenia pre pacientov s anamnézou liekovej alergie,
- zdôraznenie upozornenia na skutočnosť, že pri používaní COX-2 inhibítorov sa vyskytli fatálne závažné kožné reakcie,
- pridanie podrobnejšieho opisu prvých príznakov kožných reakcií, ktoré vedú k ukončeniu liečby.

ODÔVODNENIE ZMIEN A DOPLNKOV V ROZHODNUTÍ O REGISTRÁCIÍ

Vzhľadom na to CHMP

- sa vyjadrila, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich etorikoxib zostáva priaznivý a rozhodnutie o registrácii má zostať naďalej v platnosti podľa revidovaného Súhrnu charakteristických vlastností lieku (pripojeného v prílohe III stanoviska CHMP),
- dospela k záveru, že kardiovaskulárna bezpečnosť a závažné kožné reakcie majú byť naďalej starostlivo sledované a vyhodnocované,
- odporučila opatrenia na ďalšie sledovanie bezpečnosti etorikoxibu.

PRÍLOHA III

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

Poznámka: Tento súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC) bol priložený k rozhodnutiu Komisie o článku 31 týkajúceho sa predloženia návrhu o etorikoxib, ktorý obsahuje lieky. Jeho znenie bolo v tom čase platné.

Po schválení rozhodnutia Komisie príslušné orgány členského štátu podľa požiadaviek zaktualizujú informácie o lieku. Z tohto dôvodu nemusí tento súhrn charakteristických vlastností lieku byť textom, ktorý je platný v súčasnosti.

1. NÁZOV LIEKU

<VYMYSLENÝ NÁZOV (pozri Príloha 1)> 60 mg filmom obalené tablety/tablety
<VYMYSLENÝ NÁZOV (pozri Príloha 1)> 90 mg filmom obalené tablety/tablety
<VYMYSLENÝ NÁZOV (pozri Príloha 1)> 120 mg filmom obalené tablety/tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 60, 90 alebo 120 mg etorikoxibu.
Pomocné látky pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

60 mg tablety: Zelené, bikonvexné tablety v tvare jablka, s vyrazením „447“ na jednej strane a „MSD“ na druhej strane.

90 mg tablety: Biele, bikonvexné tablety v tvare jablka, s vyrazením „454“ na jednej strane a „MSD“ na druhej strane.

120 mg tablety: Svetlozelené, bikonvexné tablety v tvare jablka, s vyrazením „541“ na jednej strane a „MSD“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Na zmiernenie symptómov osteoartrózy (OA), reumatoidnej artritídy (RA) a bolesti a príznakov zápalu pri akútnej dnavej artritíde.

Rozhodnutie predpísať selektívny inhibítor COX-2 musí byť podložené zhodnotením celkového rizika pre individuálneho pacienta (pozri časti 4.3, 4.4).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

<VYMYSLENÝ NÁZOV> sa podáva perorálne a môže sa užívať s jedlom alebo bez jedla. Nástup účinku môže byť rýchlejší, ak sa <VYMYSLENÝ NÁZOV> podá bez jedla. Túto skutočnosť je potrebné zväžiť, ak je potrebné rýchle symptomatické zmiernenie.

Osteoartróza

Odporúčaná dávka je 60 mg jedenkrát denne.

Reumatoidná artritída

Odporúčaná dávka je 90 mg jedenkrát denne.

Akútna dnava artritída

Odporúčaná dávka je 120 mg jedenkrát denne. Etorikoxib 120 mg sa má užívať iba v akútnom symptomatickom období. V klinických štúdiách akútnej dnavej artritídy sa etorikoxib podával 8 dní.

Vyššie dávky ako sú odporúčané dávky pre jednotlivé indikácie buď nepreukázali vyššiu účinnosť alebo neboli skúmané. Preto dávka pre jednotlivé indikácie je maximálna odporúčaná dávka:

Dávka pre osteoartrózu nesmie prekročiť 60 mg denne.

Dávka pre reumatoidnú artritídu nesmie prekročiť 90 mg denne.
Dávka pre akútnu dnavú artritídu nesmie prekročiť 120 mg denne, liečba je limitovaná na maximálne 8 dní.

Keďže kardiovaskulárne riziko etorikoxibu sa môže zvyšovať s dávkou a trvaním liečby, dĺžka liečby má byť čo možno najkratšia a má sa použiť najnižšia účinná denná dávka. Pacientova potreba úľavy od príznakov a jeho odpoveď na liečbu sa musia pravidelne prehodnocovať, zvlášť u pacientov s osteoartrózou (pozri časti 4.3, 4.4, 4.8 a 5.1).

Starší pacienti: Pre starších pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.

Hepatálna insuficiencia: U pacientov s miernou hepatálnou dysfunkciou (Child-Pugh skóre 5-6) sa nemá prekročiť dávka 60 mg jedenkrát denne. U pacientov so stredne ťažkou hepatálnou dysfunkciou (Child-Pugh skóre 7-9) sa odporúča neprekročiť dávku 60 mg **každý druhý deň**.

Klinické skúsenosti u pacientov so stredne ťažkou hepatálnou dysfunkciou sú limitované a odporúča sa opatrnosť. Nie sú klinické skúsenosti u pacientov s ťažkou hepatálnou dysfunkciou (Child-Pugh skóre ≥ 10), preto je použitie u týchto pacientov kontraindikované (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

Renálna insuficiencia: U pacientov s klírensom kreatinínu ≥ 30 ml/min nie je potrebná úprava dávkovania (pozri časť 5.2). Použitie etorikoxibu u pacientov s klírensom kreatinínu < 30 ml/min je kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.4).

Použitie v pediatrii: Etorikoxib je kontraindikovaný u detí a dospievajúcich mladších ako 16 rokov.

4.3 Kontraindikácie

Anamnéza precitlivenosti na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok (pozri časť 6.1).

Aktívny peptický vred alebo aktívne gastrointestinálne (GI) krvácanie.

Pacienti, ktorí prekonali bronchospazmus, akútnu rinitídu, nazálne polypy, angioneurotický edém, urtikáriu alebo reakcie alergického typu po užití kyseliny acetylsalicylovej alebo NSA vrátane inhibítorov COX-2 (cyklooxygenázy-2).

Gravidita a laktácia (pozri časti 4.6 a 5.3).

Ťažká hepatálna dysfunkcia (albumín v sére < 25 g/l alebo Child-Pugh skóre ≥ 10).

Odhadovaný renálny klírens kreatinínu < 30 ml/min.

Deti a dospievajúci mladší ako 16 rokov.

Zápalové ochorenie čreva.

Kongestívne srdcové zlyhanie (NYHA II-IV).

Pacienti s hypertenziou, ktorých krvný tlak nie je adekvátne kontrolovaný.

Potvrdená ischemická choroba srdca, ochorenie periférnych artérií a/alebo cerebrovaskulárne ochorenie.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Gastrointestinálne účinky

U pacientov liečených etorikoxibom sa vyskytli komplikácie horného gastrointestinálneho traktu [perforácie, vredy alebo krvácania (PVK)], niektoré vedúce k smrteľným následkom.

Opatrnosť sa odporúča pri liečbe pacientov s najväčším rizikom vzniku gastrointestinálnych komplikácií po NSA: starší pacienti, pacienti užívajúci súčasne akékoľvek iné NSA alebo kyselinu acetylsalicylovú, alebo pacienti s anamnézou gastrointestinálneho ochorenia v minulosti, ako je ulcerácia a GI krvácanie.

Pri súčasnom užívaní etorikoxibu s kyselinou acetylsalicylovou (aj v malých dávkach) sa ďalej zvyšuje riziko gastrointestinálnych nežiaducich účinkov (gastrointestinálna ulcerácia alebo iné gastrointestinálne komplikácie). V dlhodobých klinických štúdiách sa nepreukázal významný rozdiel v gastrointestinálnej bezpečnosti medzi selektívnymi inhibítormi COX-2 + kyselinou acetylsalicylovou oproti NSA + kyselinou acetylsalicylovou (pozri časť 5.1).

Kardiovaskulárne účinky

Klinické skúšania naznačujú, že trieda selektívnych inhibítorov COX-2 sa v porovnaní s placebom a niektorými NSA môže spájať s rizikom trombotických príhod (najmä infarkt myokardu a náhla cievna mozgová príhoda). Keďže kardiovaskulárne riziko etorikoxibu sa môže zvyšovať s dávkou a trvaním liečby, dĺžka liečby má byť čo možno najkratšia a má sa použiť najnižšia účinná denná dávka. Pacientova potreba úľavy od príznakov a jeho odpoveď na liečbu sa musia pravidelne prehodnocovať, zvlášť u pacientov s osteoartrózou (pozri časti 4.2, 4.3, 4.8 a 5.1).

Pacienti s významnými rizikovými faktormi vzniku kardiovaskulárnych príhod (napr. hypertenzia, hyperlipidémia, diabetes mellitus, fajčenie) majú byť liečení etorikoxibom až po starostlivom zvážení (pozri časť 5.1).

Selektívne inhibítory COX-2 nie sú substitúciou za kyselinu acetylsalicylovú v profylaxii kardiovaskulárnych tromboembolických chorôb, pretože nemajú protidoštičkový účinok. Preto sa antitrombocyárna liečba nemá ukončiť (pozri časti 4.5 a 5.1).

Renálne účinky

Renálne prostaglandíny môžu hrať kompenzačnú úlohu pri udržiavaní renálnej perfúzie. Pri zníženej renálnej perfúzii môže preto podanie etorikoxibu znížiť tvorbu prostaglandínov, sekundárne prietok krvi obličkami a tým zhoršiť renálnu funkciu. Pacienti, u ktorých je riziko takejto reakcie najvyššie, sú pacienti s už existujúcou významne zníženou funkciou obličiek, s nekompensovaným srdcovým zlyhaním alebo cirhózou. U takýchto pacientov treba zvážiť monitorovanie renálnych funkcií.

Retencia tekutín, edémy a hypertenzia

Tak ako pri iných liekoch, o ktorých je známe, že inhibujú syntézu prostaglandínov, sa u pacientov užívajúcich etorikoxib pozorovala retencia tekutín, edémy a hypertenzia. Opatrnosť je potrebná u pacientov s anamnézou srdcového zlyhania, ľavokomorovej dysfunkcie alebo hypertenzie a u pacientov s už existujúcim edémom akéhokoľvek pôvodu. Ak existuje klinický dôkaz zhoršenia stavu týchto pacientov, je potrebné vykonať vhodné opatrenia, vrátane prerušenia liečby etorikoxibom.

Etorikoxib môže byť spojený s častejšou a ťažšou hypertenziou než niektoré iné NSA a selektívne inhibítory COX-2, najmä vo vysokých dávkach. Preto je nutné počas liečby etorikoxibom venovať osobitnú pozornosť monitorovaniu krvného tlaku. Ak sa krvný tlak významne zvýši, je nutné zvážiť alternatívnu liečbu.

Účinky na pečeň

V klinických štúdiách bolo u približne 1 % pacientov liečených etorikoxibom 60 a 90 mg denne v období do jedného roka hlásené zvýšenie alanínaminotransferázy (ALT) a/alebo aspartátaminotransferázy (AST) (približne troj- alebo viacnásobok hornej hranice normy).

Pacientov s príznakmi a/alebo známkami svedčiacimi o poruche funkcie pečene, alebo u ktorých sa zistia abnormálne funkčné pečeňové testy, treba sledovať. Ak sa vyskytnú známky pečeňovej insuficiencie alebo ak sa zistí pretrvávanie abnormálnych funkčných pečeňových testov (trojnásobok hornej hranice normy), liečbu etorikoxibom treba prerušiť.

Všeobecne

Ak počas liečby dôjde u pacienta k zhoršeniu ktorejkoľvek z vyššie uvedených funkcií orgánových systémov, majú sa vykonať potrebné opatrenia a má sa zväziť ukončenie liečby etorikoxibom. Je potrebné venovať príslušnú lekársku pozornosť, ak sa etorikoxib podáva starším pacientom, pacientom s renálnou, hepatálnou alebo kardiálnou dysfunkciou.

Opatrnosť je potrebná, keď sa začína liečba etorikoxibom u pacientov s dehydratáciou. Pred začatím liečby etorikoxibom sa odporúča pacientov rehydratovať.

Počas postmarketingového sledovania boli v súvislosti s použitím NSA a niektorých selektívnych inhibítorov COX-2 veľmi zriedkavo hlásené závažné kožné reakcie, niektoré z nich fatálne, vrátane exfoliatívnej dermatitídy, Stevens-Johnsonovho syndrómu a toxickéj epidermálnej nekrolýzy (pozri časť 4.8). Zdá sa, že najvyššie riziko týchto reakcií je u pacientov na začiatku liečby, vo väčšine prípadov nastupuje reakcia počas prvého mesiaca liečby. U pacientov užívajúcich etorikoxib boli hlásené závažné reakcie precitlivenosti (ako anafylaxia a angioedém, pozri časť 4.8). U pacientov s akoukoľvek liekovou alergiou v anamnéze sa niektoré selektívne inhibítory COX-2 spájali so zvýšeným rizikom kožných reakcií. Pri prvom objavení sa kožnej vyrážky, slizničných lézií alebo akéhokoľvek iného príznaku precitlivenosti sa má liečba etorikoxibom ukončiť.

Etorikoxib môže maskovať horúčku a iné prejavy zápalu.

Pri súčasnom podávaní etorikoxibu s warfarínom alebo inými perorálnymi antikoagulanciami je potrebná opatrnosť (pozri časť 4.5).

Užívanie etorikoxibu, podobne ako iného lieku, o ktorom je známe, že inhibuje cyklooxygenázu/syntézu prostaglandínov sa neodporúča u žien, ktoré sa snažia otehotniť (pozri časti 4.6, 5.1 a 5.3).

<VYMYSLENÝ NÁZOV> tablety obsahujú laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, Lappovej laktázovej deficiencie alebo glukózogalaktózovej malabsorpcie nemajú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakodynamické interakcie

Perorálne antikoagulanciá: U jedincov nastavených na chronickú liečbu warfarínom bolo podávanie etorikoxibu 120 mg denne spojené s približne 13 % predĺžením protrombínového času International Normalized Ratio (INR). U pacientov užívajúcich perorálne antikoagulanciá je preto potrebné dôkladne monitorovať protrombínový čas INR, najmä v prvých dňoch, keď sa začína s liečbou etorikoxibom alebo sa dávka etorikoxibu mení (pozri časť 4.4).

Diuretiká, inhibítory ACE a antagonisty receptoru AII: NSA môžu znižovať účinok diuretik a iných antihypertenzív. U niektorých pacientov so zníženou renálnou funkciou (napr. dehydratovaných pacientov alebo starších pacientov so zníženou renálnou funkciou) môže mať súčasné podávanie inhibítora ACE alebo antagonistu receptoru AII a látok inhibujúcich cyklooxygenázu za následok ďalšie zhoršenie obličkovej funkcie, vrátane možného akútneho renálneho zlyhania, ktoré je zvyčajne reverzibilné. Tieto interakcie treba brať do úvahy u pacientov užívajúcich etorikoxib súčasne s inhibítormi ACE alebo antagonistami receptoru AII. Preto má byť táto kombinácia podávaná s opatrnosťou, najmä u starších pacientov. Po začatí súbežnej liečby a pravidelne počas nej majú byť pacienti náležite hydratovaní a má sa zväziť monitorovanie renálnych funkcií.

Kyselina acetylsalicylová: V štúdiu u zdravých dobrovoľníkov v ustálenom stave, nemal etorikoxib 120 mg jedenkrát denne žiaden účinok na antitrombocytárnu aktivitu kyseliny acetylsalicylovej (81 mg jedenkrát denne). Etorikoxib sa môže užívať súčasne s kyselinou acetylsalicylovou v dávkach používaných na kardiovaskulárnu profylaxiu (nízke dávky kyseliny acetylsalicylovej). Súčasné podávanie nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej a etorikoxibu však môže mať za následok zvýšený

výskyt GI vredov alebo iných komplikácií v porovnaní s užívaním samotného etorikoxibu. Súčasné podávanie etorikoxibu s dávkami kyseliny acetylsalicylovej vyššími ako sú dávky na kardiovaskulárnu prevenciu alebo s inými NSA sa neodporúča. (Pozri časti 5.1 a 4.4.)

Cyklosporín a takrolimus: Hoci táto interakcia s etorikoxibom nebola sledovaná, súčasné podávanie cyklosporínu alebo takrolimusu s ktorýmkoľvek NSA môže zvýšiť nefrotoxický účinok cyklosporínu alebo takrolimusu. Ak sa podáva etorikoxib v kombinácii s týmito liekmi, je potrebné monitorovať renálne funkcie.

Farmakokinetické interakcie

Účinok etorikoxibu na farmakokinetiku iných liekov

Lítium: NSA znižujú renálnu exkréciu lítia, a tak zvyšujú hladiny lítia v plazme. Ak je nevyhnutné užívanie lítia, je potrebné dôkladne sledovať hladiny lítia v krvi a upraviť dávku lítia, kým sa užíva v kombinácii a keď sa NSA vysadí.

Metotrexát: Dve štúdie sledovali účinky etorikoxibu 60, 90 alebo 120 mg podávaného jedenkrát denne počas siedmich dní u pacientov užívajúcich metotrexát v dávkach 7,5 až 20 mg jedenkrát týždenne na liečbu reumatoidnej artritídy. Etorikoxib v dávke 60 a 90 mg nemal žiaden účinok na plazmatickú koncentráciu metotrexátu alebo na obličkový klírens. V jednej štúdii nemal etorikoxib 120 mg žiaden účinok na plazmatickú koncentráciu metotrexátu alebo na obličkový klírens, ale v druhej štúdii etorikoxib 120 mg zvýšil plazmatickú koncentráciu metotrexátu o 28 % a znížil obličkový klírens metotrexátu o 13 %. Pri súčasnom podávaní metotrexátu a etorikoxibu je potrebné zvážiť vhodné monitorovanie toxicity súvisiacej s metotrexátom.

Perorálne kontraceptíva: Etorikoxib 60 mg podávaný súčasne s perorálnym kontraceptívom obsahujúcim 35 µg etinylestradiolu (EE) a 0,5 až 1 mg noretindronu počas 21 dní zvýšil ustálený stav $AUC_{0-24 \text{ hod}}$ EE o 37 %. Etorikoxib 120 mg podávaný s tým istým perorálnym kontraceptívom súčasne alebo s odstupom 12 hodín, zvýšil ustálený stav $AUC_{0-24 \text{ hod}}$ EE o 50 – 60 %. Toto zvýšenie koncentrácie EE treba brať do úvahy pri výbere vhodného perorálneho kontraceptíva na užívanie s etorikoxibom. Vzostup expozície EE môže zvýšiť incidencia nežiaducich účinkov spojených s perorálnymi kontraceptívami (napr. venózne tromboembolické príhody u rizikových žien).

Hormonálna substitučná terapia: Podávanie etorikoxibu 120 mg s hormonálnou substitučnou terapiou pozostávajúcou z konjugovaných estrogénov (0,625 mg PREMARINTM) počas 28 dní zvýšilo priemerný ustálený stav $AUC_{0-24 \text{ hod}}$ nekonjugovaného estrónu (41 %), equilínu (76 %) a 17- β -estradiolu (22 %). Účinok odporúčaných chronických dávok etorikoxibu (60 a 90 mg) nebol skúmaný. Účinky etorikoxibu 120 mg na expozíciu ($AUC_{0-24 \text{ hod}}$) týmto estrogénovým zložkám PREMARIN-u boli menej než polovičné v porovnaní s tými, ktoré sa pozorovali keď bol PREMARIN podávaný sám a dávka bola zvýšená z 0,625 na 1,25 mg. Klinická významnosť týchto zvýšení nie je známa, a vyššie dávky PREMARIN-u v kombinácii s etorikoxibom neboli skúmané. Tieto zvýšenia estrogénovej koncentrácie treba brať do úvahy pri výbere postmenopauzálnej hormonálnej terapie na užívanie s etorikoxibom, pretože vzostup estrogénovej expozície môže zvýšiť riziko nežiaducich účinkov spojených s hormonálnou substitučnou terapiou.

Prednizón/prednizolón: V štúdiách liekovej interakcie nemal etorikoxib klinicky významný vplyv na farmakokinetiku prednizónu/prednizolónu.

Digoxín: Etorikoxib 120 mg podávaný jedenkrát denne počas 10 dní zdravým dobrovoľníkom nemenil plazmatickú $AUC_{0-24 \text{ hod}}$ v ustálenom stave alebo renálnu elimináciu digoxínu. Vyskytol sa vzostup C_{max} digoxínu (približne 33 %). Tento vzostup nie je, vo všeobecnosti, pre väčšinu pacientov podstatný. Ak sa však digoxín a etorikoxib podávajú súčasne, pacienti so zvýšeným rizikom digoxínovej toxicity sa majú monitorovať.

Účinnok etorikoxibu na lieky metabolizované sulfotransferázami

Etorikoxib je inhibitor aktivity ľudskej sulfotransferázy SULT1E1 a preukázalo sa, že zvyšuje sérové koncentrácie etinylestradiolu. Pretože vedomosti o účinkoch viacerých sulfotransferáz sú v súčasnosti limitované a klinické dôsledky pre mnoho liekov sa stále skúmajú, je rozumné zvýšiť pozornosť, ak sa etorikoxib podáva súčasne s inými liekmi primárne metabolizovanými ľudskými sulfotransferázami (napr. perorálny salbutamol a minoxidil).

Účinnok etorikoxibu na lieky metabolizované izoenzýmami CYP

Na základe *in vitro* štúdií sa neočakáva inhibičný účinok etorikoxibu na cytochrómy P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 alebo 3A4. V štúdiu u zdravých dobrovoľníkov denné podávanie etorikoxibu 120 mg nezmenilo pečeňovú aktivitu CYP3A4 hodnotenú erytromycínovým dychovým testom.

Účinnok iných liekov na farmakokinetiku etorikoxibu

Hlavná metabolická cesta etorikoxibu je závislá na enzýmoch CYP. Zdá sa, že CYP3A4 prispieva k metabolizmu etorikoxibu *in vivo*. *In vitro* štúdie preukazujú, že CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 a CYP2C19 môžu tiež katalyzovať hlavnú metabolickú cestu, ale ich kvantitatívne úlohy sa *in vivo* nesledovali.

Ketokonazol: Ketokonazol, silný inhibitor CYP3A4, v dávke 400 mg jedenkrát denne počas 11 dní zdravým dobrovoľníkom nemal klinicky významný účinok na farmakokinetiku jednorazovej dávky etorikoxibu 60 mg (zvyšil AUC o 43 %).

Rifampicín: Súbežné podanie etorikoxibu a rifampicínu, silného induktora enzýmov CYP, vyvolalo 65 %-né zníženie plazmatickej koncentrácie etorikoxibu. Táto interakcia, keď sa etorikoxib podáva súčasne s rifampicínom môže viesť k návratu symptómov. Zatiaľ čo táto informácia môže podnietiť zvýšenie dávky, vyššie ako uvedené dávky etorikoxibu pre jednotlivé indikácie sa v kombinácii s rifampicínom nesledovali, a preto sa neodporúčajú (pozri časť 4.2).

Antacidá: Antacidá nemajú klinicky významný účinok na farmakokinetiku etorikoxibu.

4.6 Gravidita a laktácia

Gravidita

Použitie etorikoxibu, podobne ako ktoréhokoľvek liečiva, o ktorom je známe, že inhibuje COX-2 sa neodporúča u žien, ktoré sa snažia otehotnieť.

O užívaní etorikoxibu u gravidných žien nie sú klinické údaje. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Možné riziko u ľudí v gravidite je neznáme. Etorikoxib, tak ako iné lieky inhibujúce syntézu prostaglandínov, môže zapríčiniť inertnosť maternice a predčasný uzáver ductus arteriosus v poslednom trimestri. Etorikoxib je kontraindikovaný v gravidite (pozri časť 4.3). Ak žena počas liečby otehotnie, liečbu etorikoxibom treba prerušiť.

Dojčenie

Nie je známe, či sa etorikoxib vylučuje do materského mlieka u človeka. Etorikoxib sa vylučuje do mlieka dojčiacich potkanov. Ženy, ktoré užívajú etorikoxib nemajú dojčiť. (Pozri časti 4.3 a 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

O účinku etorikoxibu na schopnosť viesť motorové vozidlá alebo obsluhovať stroje neboli robené žiadne štúdie. Pacienti, ktorí majú závrat alebo somnolenciu počas užívania etorikoxibu sa však majú vyhnúť vedeniu motorových vozidiel alebo obsluhovaniu strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

V klinických štúdiách sa hodnotila bezpečnosť etorikoxibu u približne 4 800 jedincov, pričom z toho bolo približne 3 400 pacientov s OA, RA alebo chronickou bolesťou dolnej časti chrbta (približne 600 pacientov s OA alebo RA bolo liečených jeden rok alebo dlhšie).

Profil nežiaducich účinkov v klinických štúdiách bol podobný u pacientov s OA alebo RA liečených etorikoxibom počas jedného roka alebo dlhšie.

V klinickej štúdii akútnej dnavej artritídy boli pacienti liečení etorikoxibom 120 mg jedenkrát denne počas ôsmich dní. Profil nežiaducich účinkov v tejto štúdii bol vo všeobecnosti podobný tomu, aký bol hlásený v kombinovaných štúdiách OA, RA a chronickej bolesti dolnej časti chrbta.

V klinických štúdiách u pacientov s OA, RA alebo chronickou bolesťou dolnej časti chrbta liečených etorikoxibom 60 alebo 90 mg počas 12 týždňov alebo po jeho uvedení do paxe boli hlásené nasledujúce nežiaduce účinky s incidenciou väčšou ako u placeba:

[*veľmi časté (> 1/10), časté (> 1/100, < 1/10), menej časté (> 1/1 000, < 1/100), zriedkavé (> 1/10 000, < 1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000) zahŕňajúce jednotlivé prípady*]

Infekcie a nákazy

Menej časté: gastroenteritída, infekcia horných dýchacích ciest, infekcia močového traktu.

Poruchy imunitného systému:

Veľmi zriedkavé: reakcie z precitlivenosti, vrátane angioedému, anafylaktických/anafylaktoidných reakcií.

Poruchy metabolizmu a výživy:

Časté: edémy/retencia tekutín.

Menej časté: zvýšenie alebo zníženie chuti, prírastok hmotnosti.

Psychické poruchy:

Menej časté: úzkosť, depresia, zníženie psychickej vnímavosti.

Veľmi zriedkavé: zmätenosť, halucinácie.

Poruchy nervového systému:

Časté: závrat, bolesť hlavy.

Menej časté: porucha chuti, nespavosť, parestézia/hypestézia, somnolencia.

Ochorenia oka:

Menej časté: rozmazané videnie.

Poruchy ucha a vnútorného ucha:

Menej časté: tinitus.

Poruchy srdca:

Menej časté: kongestívne srdcové zlyhanie, nešpecifické zmeny na EKG, infarkt myokardu*.

Cievne poruchy:

Časté: hypertenzia.

Menej časté: začervenanie, cerebrovaskulárna príhoda*.

Veľmi zriedkavé: hypertenzná kríza.

* Na základe analýz dlhodobých klinických skúšaní kontrolovaných placebom a účinnou látkou sa selektívne inhibítory COX-2 spájali so zvýšeným rizikom závažných trombotických arteriálnych príhod, vrátane infarktu myokardu a cievnej mozgovej príhody. Na základe existujúcich údajov je nepravdepodobné, že absolútne zvýšenie rizika takýchto príhod ročne prekročí 1 % (menej časté).

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:

Menej časté: kašeľ, dyspnoe, epistaxa.

Veľmi zriedkavé: bronchospazmus.

Gastrointestinálne poruchy:

Časté: gastrointestinálne poruchy (napr. abdominálna bolesť, flatulencia, pálenie záhy), hnačka, dyspepsia, dyskomfort v epigastriu, nauzea.

Menej časté: abdominálna distenzia, reflux žalúdočnej kyseliny, porucha črevnej motility, zápcha, suchosť v ústach, gastroduodenálne ulcerácie, syndróm dráždivého čreva, ezofagitída, orálne ulcerácie, vracanie.

Veľmi zriedkavé: peptické vredy vrátane gastrointestinálnej perforácie a krvácania (najmä u starších pacientov).

Poruchy pečene a žlčových ciest:

Veľmi zriedkavé: hepatitída.

Poruchy kože a podkožného tkaniva:

Menej časté: ekchymóza, edém tváre, pruritus, vyrážka.

Veľmi zriedkavé: urtikária, Stevens-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza.

Poruchy kostrového svalstva, spojivových tkanív a kostí:

Menej časté: svalové kŕče/spazmy, muskuloskeletálna bolesť/stuhlosť.

Poruchy obličiek a močových ciest:

Menej časté: proteinúria.

Veľmi zriedkavé: renálna insuficiencia, vrátane renálneho zlyhania, zvyčajne reverzibilná po ukončení liečby (pozri časť 4.4).

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:

Časté: slabosť/únava, ochorenie podobné chrípke.

Menej časté: bolesť na hrudníku.

Vyšetrenia:

Časté: zvýšenie ALT, zvýšenie AST.

Menej časté: zvýšenie močovínového dusíka v krvi, zvýšenie kreatínfosfokinázy, zníženie hematokritu, zníženie hemoglobínu, hyperkaliémia, zníženie počtu leukocytov, zníženie počtu trombocytov, zvýšenie sérového kreatinínu, zvýšenie kyseliny močovej.

Pri užívaní NSA boli hlásené nasledujúce závažné nežiaduce účinky, a nemožno ich vylúčiť ani u etorikoxibu: nefrotoxicita vrátane intersticiálnej nefritídy a nefrotického syndrómu, hepatotoxicita vrátane hepatálneho zlyhania, žltacky a pankreatitídy.

4.9 Predávkovanie

Počas klinických štúdií s etorikoxibom nebol hlásený žiaden prípad predávkovania.

V klinických štúdiách podanie etorikoxibu v jednorazových dávkach až do 500 mg a pri opakovaných dávkach až do 150 mg/deň počas 21 dní nevedlo k významnej toxicite.

V prípade predávkovania je vhodné zaviesť obvyklé podporné opatrenia, napr. odstrániť nevstrebávanú látku z GIT-u, pacienta klinicky sledovať a v prípade potreby začať podpornú liečbu.

Etorikoxib nie je dialyzovateľný hemodialýzou; nie je známe, či je dialyzovateľný peritoneálnou dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Nesteroidové antiflogistiká, antireumatiká – koxiby.

ATC kód: M01 AH05

Etorikoxib je perorálny, v rozpätí klinického dávkovania selektívny inhibítor cyklooxygenázy-2 (COX-2).

V klinických farmakologických štúdiách <VYMYSLENÝ NÁZOV> vyvolal dávkovo závislú inhibíciu COX-2 bez inhibície COX-1 v dávkach až do 150 mg denne. Etorikoxib neinhiboval syntézu žalúdočného prostaglandínu a nemal účinok na funkciu trombocytov.

Cyklooxygenáza je zodpovedná za tvorbu prostaglandínov. Boli identifikované dve izoformy, COX-1 a COX-2. COX-2 je izoformou enzýmu, ktorá je indukovaná prozápalovými stimulmi a je postulovaná ako primárne zodpovedná za syntézu prostanoidných mediátorov bolesti, zápalu a horúčky. COX-2 zohráva úlohu aj pri ovulácii, implantácii a uzávere ductus arteriosus, regulácii renálnej funkcie a funkciách centrálného nervového systému (indukcia horúčky, percepcia bolesti a kognitívna funkcia). Môže tiež zohrávať úlohu pri hojení vredov. COX-2 bola identifikovaná v tkanive okolo žalúdočných vredov u človeka, ale jej význam pri hojení vredov nebol stanovený.

Približne 3 100 pacientov bolo liečených etorikoxibom \geq 60 mg denne počas 12 týždňov alebo dlhšie. Vo výskyte závažných trombotických kardiovaskulárnych príhod nebol zreteľný rozdiel medzi pacientmi užívajúcimi etorikoxib \geq 60 mg, placebo alebo non-naproxenové NSA. Výskyt týchto príhod bol však vyšší u pacientov užívajúcich etorikoxib v porovnaní s pacientmi užívajúcimi naproxen 500 mg dvakrát denne. Rozdiel v antitrombocytarnej aktivite medzi niektorými NSA inhibujúcimi COX-1 a selektívnymi inhibítormi COX-2 môže byť klinicky významný u pacientov s rizikom tromboembolických príhod. Inhibítory COX-2 znižujú tvorbu systémového (a tak pravdepodobne endoteliálneho) prostacyklínu bez ovplyvnenia trombocytového tromboxanu. Klinický význam týchto zistení ešte nebol stanovený.

Štúdia u približne 7 100 pacientov s osteoartrózou porovnávala gastrointestinálnu znášateľnosť etorikoxibu 90 mg (1,5-násobok odporúčanej dávky pri osteoartróze) a diklofenaku 150 mg. Medián trvania liečby pacientov bol 11 mesiacov. V štúdiu bolo povolené užívanie gastroprotektívnych látok a nízkych dávok kyseliny acetylsalicylovej. Gastrointestinálne a kardiovaskulárne údaje o bezpečnosti sú zhrnuté nižšie.

Výsledky gastrointestinálnej tolerability a bezpečnosti: V porovnaní s diklofenakom bol etorikoxib spojený so štatisticky signifikatne nižšou incidenciou vyradenia pacientov zo štúdie v dôsledku preddefinovaného zloženého cieľového ukazovateľa klinických gastrointestinálnych nežiaducich účinkov a laboratórnych nežiaducich účinkov súvisiacich so zvýšenými hodnotami testov pečňových funkcií. Incidencia klinických gastrointestinálnych nežiaducich účinkov, ktoré viedli k vyradeniu bola štatisticky signifikantne nižšia pre etorikoxib oproti diklofenaku (7,1 % oproti 9,1 %). Výskyt potvrdených perforácií horného gastrointestinálneho traktu, vredov a krvácania bol rovnaký pre etorikoxib aj diklofenak (1,11 prípadov na 100 patientskych rokov).

V štúdiu boli pozorované nasledovné ďalšie údaje o bezpečnosti:

Kardiovaskulárne údaje:

Výskyt závažných trombotických účinkov: 1,25 prípadov na 100 patientskych rokov u etorikoxibu oproti 1,15 prípadov na 100 patientskych rokov u diklofenaku (relatívne riziko 1,07; 95 % IS: 0,65 %, 1,74 %). Výskyt infarktu myokardu bol u etorikoxibu 0,68 oproti 0,42 na 100 patientskych rokov u diklofenaku. Výskyt náhlejšej ischemickej cievej mozgovej príhody bol u etorikoxibu 0,14 oproti 0,23 na 100 patientskych rokov u diklofenaku.

Kardiorenálne príhody: Štatisticky signifikantne viac pacientov liečených etorikoxibom oproti pacientom liečeným diklofenakom malo nežiaduce účinky spojené s hypertenziou (11,7 % oproti 5,9 %) a edémami (7,5 % oproti 5,9 %). Pozoroval sa vyšší a štatisticky signifikantný výskyt ukončenia liečby kvôli hypertenzii (2,3 % oproti 0,7 %). Incidencia ukončenia liečby kvôli edémom bola 0,9 % u etorikoxibu oproti 0,7 % u diklofenaku. Incidencia kongestívneho zlyhania srdca bola 0,4 % u etorikoxibu a 0,2 % u diklofenaku.

Hepatálne nežiaduce účinky: Etorikoxib bol spojený so štatisticky signifikantne nižšou mierou ukončenia liečby ako diklofenak (0,3 % oproti 5,2 %), prevažne z dôvodu zvýšenia hodnôt testov pečefných funkcií. Väčšina zvýšení pečefných testov u diklofenaku, ktorá viedla k ukončeniu liečby bola väčšia ako trojnásobok hornej hranice normy.

U pacientov s osteoartrózou (OA), etorikoxib 60 mg jedenkrát denne signifikantne zlepšil bolesť a hodnotenie stavu ochorenia pacientmi. Tieto prospešné účinky sa pozorovali už na začiatku druhého dňa liečby a pretrvávali počas 52 týždňov.

U pacientov s reumatoidnou artritídou (RA), etorikoxib 90 mg jedenkrát denne signifikantne zlepšil bolesť, zápal a mobilitu. Tieto prospešné účinky pretrvávali počas 12-týždňového liečebného obdobia.

U pacientov so záchvatmi akútnej dnavej artritídy, etorikoxib 120 mg jedenkrát denne počas osemdňového liečebného obdobia zmiernil stredne silnú až silnú bolesť kĺbov a zápal porovnateľne s indometacinom 50 mg trikrát denne. Zmiernenie bolesti sa pozorovalo už po štyroch hodinách od začiatku liečby.

V štúdiách špeciálne zameraných na meranie nástupu účinku etorikoxibu sa nástup účinku objavil už 24 minút po podaní.

V dvoch 12-týždňových, dvojito slepých, endoskopických štúdiách bola kumulatívna incidencia gastroduodenálnych vredov u pacientov liečených etorikoxibom 120 mg jedenkrát denne signifikantne nižšia ako u pacientov liečených naproxenom 500 mg dvakrát denne alebo ibuprofénom 800 mg trikrát denne. Etorikoxib mal v porovnaní s placebom vyššiu incidencia ulcerácií.

Vo vopred definovanej, kombinovanej analýze ôsmich klinických štúdií u približne 4 000 pacientov s OA, RA alebo chronickou bolesťou dolnej časti chrbta sa zisťovala incidencia týchto cieľových ukazovateľov: 1) prerušenie liečby pre príznaky hornej časti GIT-u, 2) prerušenie liečby pre akékoľvek vedľajšie účinky na GIT, 3) nová liečba gastroprotektívnymi liekmi a 4) nová liečba akýmkoľvek GI liekmi. U pacientov liečených etorikoxibom (60, 90 alebo 120 mg denne) bolo približne 50 % zníženie rizika týchto cieľových ukazovateľov v porovnaní s pacientmi liečenými naproxenom 500 mg dvakrát denne alebo diklofenakom 50 mg trikrát denne. Medzi etorikoxibom a placebom neboli žiadne štatisticky významné rozdiely.

Randomizovaná, dvojito slepá, placebom kontrovaná štúdia paralelných skupín hodnotila účinok 15-dňovej liečby etorikoxibom (90 mg), celekoxibom (200 mg dvakrát denne), naproxenom (500 mg dvakrát denne) a placebom na urinárnu exkréciu sodíka, krvný tlak a ďalšie parametre renálnych funkcií u 60 až 85 ročných jedincov s diétou s obsahom sodíka 200 mEq/deň. Počas dvoch týždňov liečby mali etorikoxib, celekoxib a naproxen rovnaké účinky na urinárne vylučovanie sodíka. U všetkých aktívnych komparátorov sa v porovnaní s placebom zistilo zvýšenie systolického krvného tlaku, avšak etorikoxib bol v deň 14 v porovnaní s celekoxibom a naproxenom spojený so štatisticky signifikantným zvýšením krvného tlaku (priemerná zmena systolického krvného tlaku oproti východiskovej hodnote: etorikoxib 7,7 mmHg, celekoxib 2,4 mmHg, naproxen 3,6 mmHg).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní sa etorikoxib dobre vstrebáva. Absolútna biologická dostupnosť je približne 100 %. Pri podávaní 120 mg jedenkrát denne až do dosiahnutia ustálených hladín sa maximálna plazmatická koncentrácia (geometrický priemer C_{max} = 3,6 µg/ml) dosiahla približne za 1 hodinu

(T_{max}) po podaní nalačno dospelým jedincom. Geometrický priemer plochy pod krivkou ($AUC_{0-24 \text{ hod}}$) bol 37,8 $\mu\text{g}\cdot\text{hod}/\text{ml}$. Farmakokinetika etorikoxibu je v rámci klinického dávkového rozpätia lineárna.

Podanie 120-mg dávky etorikoxibu s jedlom (jedlo s vysokým obsahom tuku) nemalo účinkov na rozsah absorpcie. Miera absorpcie bola ovplyvnená, došlo k 36 % zníženiu C_{max} a zvýšeniu T_{max} o 2 hodiny. Tieto údaje sa nepovažujú za klinicky významné. V klinických štúdiách bol etorikoxib podávaný bez ohľadu na stravu.

Distribúcia

Približne 92 % etorikoxibu sa pri koncentráciách 0,05 až 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ viaže na bielkoviny ľudskej plazmy. Distribučný objem v rovnovážnom stave (V_{dss}) je u ľudí približne 120 l.

Etorikoxib prechádza placentou u potkanov a králikov a hematoencefalickou bariérou u potkanov.

Metabolizmus

Etorikoxib sa rozsiahle metabolizuje a < 1 % dávky sa vylúči močom v nezmenenej forme. Hlavná metabolická cesta tvorby 6'-hydroxymetyl derivátu je katalyzovaná enzýmami CYP. Zdá sa, že metabolizmus etorikoxibu *in vivo* ovplyvňuje CYP3A4. *In vitro* štúdie naznačujú, že CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 a CYP2C19 môžu tiež katalyzovať hlavnú metabolickú cestu, ale ich kvantitatívne úlohy sa *in vivo* nesledovali.

U človeka sa identifikovalo päť metabolitov. Hlavný metabolit je 6'-karboxykyselina etorikoxibu, ktorá vzniká ďalšou oxidáciou 6'-hydroxymetyl derivátu. Tieto hlavné metabolity nevykazujú žiadnu merateľnú aktivitu alebo sú len slabo účinné ako inhibítory COX-2. Žiaden z týchto metabolitov neinhibuje COX-1.

Eliminácia

Po podaní jednorazovej intravenózne dávky 25 mg rádioaktívne značeného etorikoxibu zdravým jedincom sa 70 % rádioaktivity vylúčilo do moču a 20 % do stolice, predovšetkým vo forme metabolitov. Menej ako 2 % sa vylúčilo v nezmenenej forme.

Eliminácia etorikoxibu prebieha takmer výlučne cez metabolizmus, po ktorom nasleduje vylúčenie obličkami. Rovnovážne koncentrácie etorikoxibu po podaní dávky 120 mg jedenkrát denne sa dosiahnu počas 7 dní, s pomerom kumulácie približne 2, čo zodpovedá polčasu kumulácie približne 22 hodín. Plazmatický klírens po 25-mg intravenózne dávke sa odhaduje na približne 50 ml/min.

Charakteristika u pacientov

Starší pacienti: Farmakokinetika u starších pacientov (65 rokov a viac) je podobná ako u mladých.

Pohlavie: Farmakokinetika etorikoxibu je podobná u mužov a žien.

Hepatálna insuficiencia: Pacienti s miernou hepatálnou dysfunkciou (Child-Pugh skóre 5-6), ktorým sa podával etorikoxib 60 mg jedenkrát denne mali približne o 16 % vyššiu priemernú AUC v porovnaní so zdravými jedincami pri tom istom dávkovacom režime. Pacienti so stredne ťažkou hepatálnou dysfunkciou (Child-Pugh skóre 7-9), ktorým sa podával etorikoxib 60 mg **každý druhý deň** mali priemernú AUC podobnú ako zdraví jedinci, ktorým sa podával etorikoxib 60 mg jedenkrát denne. Nie sú k dispozícii žiadne klinické alebo farmakokinetické údaje u pacientov s ťažkou hepatálnou dysfunkciou (Child-Pugh skóre ≥ 10). (Pozri časti 4.2 a 4.3.)

Renálna insuficiencia: Farmakokinetika jednorazovej dávky etorikoxibu 120 mg sa u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou renálnou insuficienciou a pacientov s terminálnym štádiom renálneho zlyhania na hemodialýze signifikantne nelíšila od farmakokinetiky u zdravých jedincov. Hemodialýza prispieva k eliminácii iba zanedbateľne (dialyzačný klírens približne 50 ml/min). (Pozri časti 4.3 a 4.4.)

Pediatrickí pacienti: U pediatrických pacientov (< 12 rokov) nebola farmakokinetika etorikoxibu sledovaná.

Vo farmakokinetickej štúdii u adolescentov (vo veku 12 až 17 rokov, n = 16) bola farmakokinetika etorikoxibu 60 mg podávaného jedenkrát denne adolescentom s hmotnosťou 40 až 60 kg a etorikoxibu 90 mg podávaného jedenkrát denne adolescentom s hmotnosťou > 60 kg podobná farmakokinetike dospelých, ktorí dostávali etorikoxib 90 mg jedenkrát denne. Bezpečnosť a účinnosť etorikoxibu u pediatrických pacientov nebola stanovená. (Pozri časť 4.2 „*Pediatrickí pacienti*“.)

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V predklinických štúdiách sa preukázalo, že etorikoxib nie je genotoxický. Etorikoxib nebol karcinogénny u myši. U potkanov sa po približne dvojročnom podávaní > 2-násobku dennej ľudskej dávky [90 mg] na základe systémovej expozície vyvinul hepatocelulárny adenóm a folikulárny adenóm štítnej žľazy. Hepatocelulárny adenóm a folikulárny adenóm štítnej žľazy, ktoré sa zistili u potkanov, sú považované za dôsledok druhovo špecifických mechanizmov indukcie hepatálnych enzýmov CYP. Nezistilo sa, že by etorikoxib vyvolal indukciu hepatálnych enzýmov CYP3A u ľudí.

U potkanov sa gastrointestinálna toxicita etorikoxibu zvýšila v závislosti od dávky a času expozície. V 14-týždňovej štúdii toxicity spôsobil etorikoxib gastrointestinálne ulcerácie pri expozícii vyšším dávkam ako je ľudská terapeutická dávka. V 53- a 106-týždňových štúdiách toxicity sa zistili gastrointestinálne ulcerácie aj pri expozíciách dávkam porovnateľným ľudským terapeutickým dávkam. Pri vysokých expozíciách boli pozorované renálne a gastrointestinálne abnormality u psov.

V štúdiách reprodukčnej toxicity robených na potkanoch etorikoxib 15 mg/kg/deň (predstavuje približne 1,5-násobok dennej ľudskej dávky [90 mg] na základe expozície) nebol teratogénny. U králikov sa pozorovali externé alebo skeletálne malformácie plodov nezávislé od liečby. U králikov liečených etorikoxibom sa pozorovala nízka incidencia kardiovaskulárnych malformácií nezávislá od dávky. Vzťah k liečbe nie je stanovený. U potkanov a králikov sa nepozorovali žiadne embryonálne/fetálne účinky pri systémovej expozícii dávkam rovným alebo nižším ako sú denné ľudské dávky [90 mg]. Pri expozíciách vyšších alebo rovných 1,5-násobku ľudskej expozície sa však pozoroval pokles embryu/fetálneho prežívania. (Pozri časti 4.3 a 4.6.)

Etorikoxib sa vylučuje do mlieka dojčiacich potkanov v koncentráciách, ktoré sú približne dvojnásobkom koncentrácií v plazme. Keď sa etorikoxib podával počas dojčenia, v dôsledku expozície mláďat mlieku sa pozoroval pokles hmotnosti mláďat.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah tablety: bezvodý hydrogenfosforečnan vápenatý, sodná soľ kroskarmelózy, magnéziumstearát, mikrokryštalická celulóza.

Obal tablety: karnaubský vosk, monohydrát laktózy, hypromelóza, oxid titaničitý (E171), triacetín. 60-mg a 120-mg tablety obsahujú aj indigokarmínový lak hlinitý, žltý oxid železitý.

6.2 Inkompatibilita

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne uozornenia na uchovávanie

Fľaše: Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú.

Blistre: Uchovávať v pôvodnom obale.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Hliník/hliníkové blistre v baleniach obsahujúcich 2, 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 98 alebo 100 tabliet.

Hliník/hliníkové blistre (blister s perforáciou, umožňujúci oddelenie jednotlivej dávky) v baleniach obsahujúcich 50 alebo 100 tabliet.

Biele okrúhle HDPE fľaše s bielym polypropylénovým viečkom obsahujúce 30 alebo 90 tabliet.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

6.6 Pokyny na použitie a zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Doplní sa lokálne

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Doplní sa lokálne

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Deň, mesiac, rok

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Deň, mesiac, rok

PRÍLOHA IV
PODMIENKY UVEDENIA LIEKU NA TRH

Opatrenia na sledovanie lieku, ktoré vykoná držiteľ rozhodnutia o registrácii

Na žiadosť CHMP držiteľ rozhodnutia o registrácii súhlasil vykonať tieto monitorovacie opatrenia:

Oblasť	Popis
Klinický aspekt 1	Držiteľ rozhodnutia o registrácii sa zaväzuje, že po ukončení štúdií MEDAL a EDGE II o kardiovaskulárnej a gastrointestinálnej bezpečnosti bude informovať CHMP o ich výsledkoch a prípadne poskytne potrebné aktualizované údaje.
Klinický aspekt 2	Pokračovať v sledovaní pôsobenia etorikoxibu na pacientov za použitia databázy GPRD a vyhodnotiť možný prínos pozorovacích štúdií. Predložiť CHMP protokol deskriptívnej štúdie.
Klinický aspekt 3	Dodatočné zmeny v SPC budú bezodkladne oznámené odborným zdravotníckym pracovníkom a bezprostredne zapracované do tlačенých materiálov a webových stránok o lieku.
Klinický aspekt 4	Zrealizovať plán riadenia rizík tak, ako to bolo oznámené CHMP na jeho zasadnutí v máji 2005 a uvedené v odpovedi na hodnotiacu správu zo dňa 10. mája 2005.