

DODATEK I

**SEZNAM IMEN, FARMACEVTSKIH OBLIK TER JAKOSTI ZDRAVILA, POT UPORABE
IN IMETNIKOV DOVOLJENJA ZA PROMET V DRŽAVAH ČLANICAH TER NORVEŠKA
IN ISLANDIJA**

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Zaščiteno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe</u>
Avstrija	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Avstrija	Arcoxia	60 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Avstrija	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Avstrija	Arcoxia	90 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Avstrija	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Avstrija	Arcoxia	120 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Avstrija	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Avstrija	Auxib	60 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Avstrija	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Avstrija	Auxib	90 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Avstrija	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Avstrija	Auxib	120 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Belgija	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Belgija	Arcoxia	60 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Belgija	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Belgija	Arcoxia	90 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Zaščiteno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe</u>
Belgija	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Belgija	Arcoxia	120 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Belgija	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Belgija	Ranacox	60 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Belgija	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Belgija	Ranacox	90 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Belgija	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Belgija	Ranacox	120 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Ciper	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nizozemska	Arcoxia	60 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Ciper	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nizozemska	Arcoxia	90 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Ciper	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nizozemska	Arcoxia	120 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Zaščiteno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe</u>
Češka	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nizozemska	Arcoxia	60 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Češka	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nizozemska	Arcoxia	90 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Češka	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nizozemska	Arcoxia	120 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Danska	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nizozemska	Arcoxia	60 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Danska	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nizozemska	Arcoxia	90 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Danska	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nizozemska	Arcoxia	120 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Estonija	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Estonija	Arcoxia	60 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Zaščiteno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe</u>
Estonija	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Estonija	Arcoxia	90 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Estonija	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Estonija	Arcoxia	120 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Finska	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nizozemska	Arcoxia	60 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Finska	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nizozemska	Arcoxia	90 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Finska	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nizozemska	Arcoxia	120 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Finska	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nizozemska	Turox	60 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Finska	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nizozemska	Turox	90 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Zaščiteno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe</u>
Finska	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nizozemska	Turox	120 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Nemčija	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Nemčija	Etoricoxib MSD	120 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Nemčija	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Nemčija	Etoricoxib MSD	90 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Nemčija	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Nemčija	Etoricoxib MSD	60 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Nemčija	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Nemčija	Auxib	120 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Nemčija	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Nemčija	Auxib	90 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Nemčija	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Nemčija	Auxib	60 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Nemčija	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Nemčija	Arcoxia	120 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Nemčija	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Nemčija	Arcoxia	90 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Zaščiteno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe</u>
Nemčija	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Nemčija	Arcoxia	60 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Grčija	Vianex S.A Tatoiou Street 18 Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Athens Grčija	Arcoxia	60 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Grčija	Vianex S.A Tatoiou Street 18 Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Athens Grčija	Arcoxia	90 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Grčija	Vianex S.A Tatoiou Street 18 Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Athens Grčija	Arcoxia	120 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Grčija	Vianex S.A Tatoiou Street 18 Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Athens Grčija	Turox	60 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Grčija	Vianex S.A Tatoiou Street 18 Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Athens Grčija	Turox	90 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Zaščiteno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe</u>
Grčija	Vianex S.A Tatoiou Street 18 Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Athens Grčija	Turox	120 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Madžarska	MSD Hungary Ltd. Alkotás utca 50 H-1123 Budapest Madžarska	Arcoxia	60 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Madžarska	MSD Hungary Ltd. Alkotás utca 50 H-1123 Budapest Madžarska	Arcoxia	90 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Madžarska	MSD Hungary Ltd. Alkotás utca 50 H-1123 Budapest Madžarska	Arcoxia	120 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Islandija	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nizozemska	Arcoxia	60 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Islandija	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nizozemska	Arcoxia	90 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Islandija	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nizozemska	Arcoxia	120 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Zaščiteno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe</u>
Irska	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Velika Britanija	Arcoxia	60 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Irska	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Velika Britanija	Arcoxia	90 mg	Tableta	Peroralna uporaba
Irska	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Velika Britanija	Arcoxia	120 mg	Tableta	Peroralna uporaba
Italija	Merck Sharp E Dohme Italia S.p.A Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Italija	Arcoxia	60 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Italija	Merck Sharp E Dohme Italia S.p.A Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Italija	Arcoxia	90 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Italija	Merck Sharp E Dohme Italia S.p.A Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Italija	Arcoxia	120 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Italija	Istituto Gentili S.p.A. Via Benedetto Croce, 37 I-56125 Pisa Italija	Algix	60 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Italija	Istituto Gentili S.p.A. Via Benedetto Croce, 37 I-56125 Pisa Italija	Algix	90 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Zaščiteno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe</u>
Italija	Istituto Gentili S.p.A. Via Benedetto Croce, 37 I-56125 Pisa Italija	Algix	120 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Italija	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Italija	Recoxib	60 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Italija	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Italija	Recoxib	90 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Italija	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Italija	Recoxib	120 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Italija	Addenda Pharma S.r.l. Via dei Santi Pietro e Paolo, 30 00144 Roma Italija	Tauxib	60 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Italija	Addenda Pharma S.r.l. Via dei Santi Pietro e Paolo, 30 00144 Roma Italija	Tauxib	90 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Italija	Addenda Pharma S.r.l. Via dei Santi Pietro e Paolo, 30 00144 Roma Italija	Tauxib	120 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Latvija	SIA "Merck Sharp & Dohme Latvija" Skanstes iela 13 LV-1013 Riga Latvija	Arcoxia	60 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Latvija	SIA "Merck Sharp & Dohme Latvija" Skanstes iela 13 LV-1013 Riga Latvija	Arcoxia	90 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Zaščiteno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe</u>
Latvija	SIA "Merck Sharp & Dohme Latvija" Skanstes iela 13 LV-1013 Riga Latvija	Arcoxia	120 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Litva	Merck Sharp & Dohme UAB, Lithuania Gelezinio Vilko 18A 01112 Vilnius Litva	Arcoxia	60 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Litva	Merck Sharp & Dohme UAB, Lithuania Gelezinio Vilko 18A 01112 Vilnius Litva	Arcoxia	90 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Litva	Merck Sharp & Dohme UAB, Lithuania Gelezinio Vilko 18A 01112 Vilnius Litva	Arcoxia	120 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Luksemburg	Merck Sharp&Dohme s.a. 1180, Chaussée de Waterloo B-1135 Bruxelles Belgija	Arcoxia	60 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Luksemburg	Merck Sharp&Dohme s.a. 1180, Chaussée de Waterloo B-1135 Bruxelles Belgija	Arcoxia	90 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Luksemburg	Merck Sharp&Dohme s.a. 1180, Chaussée de Waterloo B-1135 Bruxelles Belgija	Arcoxia	120 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Luksemburg	Merck Sharp&Dohme s.a. 1180, Chaussée de Waterloo B-1135 Bruxelles Belgija	Ranacox	60 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Luksemburg	Merck Sharp&Dohme s.a. 1180, Chaussée de Waterloo B-1135 Bruxelles Belgija	Ranacox	90 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Zaščiteno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe</u>
Luksemburg	Merck Sharp&Dohme s.a. 1180, Chaussée de Waterloo B-1135 Bruxelles Belgija	Ranacox	120 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Malta	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Velika Britanija	Arcoxia	60 mg	Tableta	Peroralna uporaba
Malta	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Velika Britanija	Arcoxia	90 mg	Tableta	Peroralna uporaba
Malta	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Velika Britanija	Arcoxia	120 mg	Tableta	Peroralna uporaba
Nizozemska	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nizozemska	Arcoxia	60 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Nizozemska	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nizozemska	Arcoxia	90 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Nizozemska	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nizozemska	Arcoxia	120 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Zaščiteno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe</u>
Nizozemska	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nizozemska	Auxib	60 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Nizozemska	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nizozemska	Auxib	90 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Nizozemska	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nizozemska	Auxib	120 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Norveška	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nizozemska	Arcoxia	60 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Norveška	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nizozemska	Arcoxia	90 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Norveška	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nizozemska	Arcoxia	120 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Poljska	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Puławska 303 02-785 Warszawa Poljska	Arcoxia	60 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Zaščiteno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe</u>
Poljska	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Puławska 303 02-785 Warszawa Poljska	Arcoxia	90 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Poljska	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Puławska 303 02-785 Warszawa Poljska	Arcoxia	120 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Portugalska	Merck Sharp & Dohme, Lda Quinta Da Fonte Edificio Vasco da Gama, n°19, Porto Salvo 2770-192 Paço d'Arcos Portugalska	Arcoxia	60 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Portugalska	Merck Sharp & Dohme, Lda Quinta Da Fonte Edificio Vasco da Gama, n°19, Porto Salvo 2770-192 Paço d'Arcos Portugalska	Arcoxia	90 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Portugalska	Merck Sharp & Dohme, Lda Quinta Da Fonte Edificio Vasco da Gama, n°19, Porto Salvo 2770-192 Paço d'Arcos Portugalska	Arcoxia	120 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Portugalska	Bial-Portela & Ca., S.A. Av. Da Siderurgia Nacional 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugalska	Exxiv	60 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Portugalska	Bial-Portela & Ca., S.A. Av. Da Siderurgia Nacional 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugalska	Exxiv	90 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Portugalska	Bial-Portela & Ca., S.A. Av. Da Siderurgia Nacional 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugalska	Exxiv	120 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Zaščiteno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe</u>
Portugalska	Farmacox-Companhia Farmacêutica, Lda. Quinta Da Fonte Edificio Vasco da Gama, nº19, Porto Salvo 2770-192 Paço d'Arcos Portugalska	Turox	60 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Portugalska	Farmacox-Companhia Farmacêutica, Lda. Quinta Da Fonte Edificio Vasco da Gama, nº19, Porto Salvo 2770-192 Paço d'Arcos Portugalska	Turox	90 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Portugalska	Farmacox-Companhia Farmacêutica, Lda. Quinta Da Fonte Edificio Vasco da Gama, nº19, Porto Salvo 2770-192 Paço d'Arcos Portugalska	Turox	120 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Slovaška	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nizozemska	Arcoxia	60 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Slovaška	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nizozemska	Arcoxia	90 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Slovaška	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nizozemska	Arcoxia	120 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Slovenija	Merck Sharp & Dohme Ltd. Šmartinska cesta 140 SI-1000 Ljubljana Slovenija	Arcoxia	60 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Zaščiteno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe</u>
Slovenija	Merck Sharp & Dohme Ltd. Šmartinska cesta 140 SI-1000 Ljubljana Slovenija	Arcoxia	90 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Slovenija	Merck Sharp & Dohme Ltd. Šmartinska cesta 140 SI-1000 Ljubljana Slovenija	Arcoxia	120 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Španija	Merck Sharp & Dohme de España S.A. Josefa Valcárcel 38 Madrid 28027 Španija	Arcoxia	60 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Španija	Merck Sharp & Dohme de España S.A. Josefa Valcárcel 38 Madrid 28027 Španija	Arcoxia	90 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Španija	Merck Sharp & Dohme de España S.A. Josefa Valcárcel 38 Madrid 28027 Španija	Arcoxia	120 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Španija	Laboratorios Abelló S.A. Josefa Valcárcel 38 Madrid 28027 Španija	Exxiv	60 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Španija	Laboratorios Abelló S.A. Josefa Valcárcel 38 Madrid 28027 Španija	Exxiv	90 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Španija	Laboratorios Abelló S.A. Josefa Valcárcel 38 Madrid 28027 Španija	Exxiv	120 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Švedska	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nizozemska	Arcoxia	60 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Zaščiteno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmaceutska oblika</u>	<u>Pot uporabe</u>
Švedska	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nizozemska	Arcoxia	90 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Švedska	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nizozemska	Arcoxia	120 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Švedska	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nizozemska	Turox	60 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Švedska	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nizozemska	Turox	90 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Švedska	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nizozemska	Turox	120 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Velika Britanija	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Velika Britanija	Arcoxia	60 mg	Tableta	Peroralna uporaba
Velika Britanija	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Velika Britanija	Arcoxia	90 mg	Tableta	Peroralna uporaba

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Zaščiteno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe</u>
Velika Britanija	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Velika Britanija	Arcoxia	120 mg	Tableta	Peroralna uporaba
Velika Britanija	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Velika Britanija	Auxib	60 mg	Tableta	Peroralna uporaba
Velika Britanija	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Velika Britanija	Auxib	90 mg	Tableta	Peroralna uporaba
Velika Britanija	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Velika Britanija	Auxib	120 mg	Tableta	Peroralna uporaba
Velika Britanija	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Velika Britanija	Exxiv	60 mg	Tableta	Peroralna uporaba
Velika Britanija	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Velika Britanija	Exxiv	90 mg	Tableta	Peroralna uporaba
Velika Britanija	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Velika Britanija	Exxiv	120 mg	Tableta	Peroralna uporaba

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Zaščiteno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe</u>
Velika Britanija	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Velika Britanija	Turox	60 mg	Tableta	Peroralna uporaba
Velika Britanija	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Velika Britanija	Turox	90 mg	Tableta	Peroralna uporaba
Velika Britanija	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Velika Britanija	Turox	120 mg	Tableta	Peroralna uporaba

DODATEK II

**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA DOPOLNILO POVZETKA GLAVNIH
ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, PREDSTAVLJENI S STRANI EVROPSKE AGENCIJE ZA
ZDRAVILA**

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI ZA DOPOLNILO DOVOLJENJA ZA PROMET

Septembra 2004 je imetnik dovoljenja za promet z rofekoksibom (selektivnim zaviralcem Cox-2) obvestil Evropsko agencijo za zdravila, da so podatki iz novega kliničnega preizkušanja (APPROVe) rofekoksiba pokazali tveganje za trombotične kardiovaskularne dogodke. Zaradi teh podatkov je imetnik dovoljenja za promet dne 30. septembra 2004 z vseh svetovnih tržišč umaknil zdravilo Vioxx (rofekoksib), pojavila pa so se tudi vprašanja glede kardiovaskularne varnosti drugih zaviralcev Cox-2.

V zvezi z razpravo Odbora za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) na plenarni seji oktobra 2004 je Evropska komisija priporočila, da se za to javno zdravstveno vprašanje o vseh vidikih kardiovaskularne varnosti, vključno s trombotičnimi dogodki in kardioresrenalnimi dogodki, sproži napotitveni postopek Skupnosti v skladu z 31. členom Direktive 2001/83/ES z vsemi dodatki za zdravila, odobrena po decentraliziranem postopku, in vsebujejo celekoksib, etorikoksib in lumirakoksib ter revizijski postopek v skladu z 18. členom Uredbe Sveta (EGS) št. 2309/93 z vsemi dodatki za zdravila, odobrena po centraliziranem postopku, in vsebujejo celekoksib (Onsenal), parekoksib (Dynastat/Rayzon) in valdekoksib (Bextra/Valdyn). Postopka sta se začela novembra 2004.

CHMP je o kardiovaskularni varnosti razpravljal na svoji seji februarja 2005. CHMP je soglasno ugotovil, da je potreben nujen varnostni ukrep (Urgent Safety Restriction, USR) v zvezi s kardiovaskularno varnostjo, da se dodajo nove kontraindikacije in okrepijo opozorila in podatki o neželenih učinkih v Povzetku glavnih značilnosti zdravila (SPC). Nujen varnostni ukrep se je začel 16. februarja 2005 in zaključil 17. februarja 2005.

Dne 7. aprila 2005 sta FDA (Food and Drug Administration) in EMEA zaradi podatkov o hudih kožnih reakcijah zahtevali, da podjetje Pfizer prostovoljno umakne zdravilo Bextra (valdekoksib) iz prometa. Podjetje je soglašalo tudi, da po vsem svetu ustavi prodajo in trženje zdravila Bextra do nadaljnje razprave o neugodnem razmerju med tveganjem in koristjo v zvezi s podatki o hudih kožnih reakcijah.

Dne 20. aprila 2005 je Pfizer med zaslišanjem predstavil podatke o hudih kožnih reakcijah pri uporabi valdekoksiba.

Na zahtevo Evropske komisije se je obseg revizije skupine zdravil v teku še razširil, tako da poleg vidikov kardiovaskularne varnosti zajema tudi vrednotenje hudih kožnih reakcij.

Med novembrom 2004 in junijem 2005 je imetnik dovoljenja za promet 18. januarja in 15. februarja 2005 pred CHMP ustno obrazložil kardiovaskularne in kožne varnostne vidike za etorikoksib.

Dne 23. junija je CHMP zaključil da:

- po vrednotenju:
 - novih podatkov, ki jih je za rofekoksib prispevala klinična raziskava APPROVe in ki kažejo tveganje za trombotične kardiovaskularne dogodke,
 - podatkov za celekoksib iz raziskave APC, ki so nakazali povečanje tveganja hudih kardiovaskularnih dogodkov, ki so odvisni od odmerka,
 - podatkov za valdekoksib in parekoksib iz raziskav CABG (Coronary Artery Bypass Graft) in CABG II, ki kažejo višjo stopnjo hudih kardiovaskularnih tromboembolijskih dogodkov v skupinah bolnikov, ki so se zdravili s parekoksibom/valdekoksibom, v primerjavi s skupino bolnikov, ki je prejela placebo,
 - podatkov za etorikoksib iz raziskave EDGE ter analiz združenih podatkov iz drugih kliničnih preizkušanj, ki nakazujejo povezavo z večjim tveganjem za trombotične dogodke v primerjavi z naproksenom,
 - podatkov za lumirakoksib iz raziskave Target, ki nakazujejo majhno povečanje trombotičnih dogodkov (zlasti miokardnega infarkta) v primerjavi z naproksenom,

vsi dostopni podatki kažejo povečano tveganje neželenih kardiovaskularnih reakcij pri skupini zaviralcev Cox-2 in soglašal, da obstaja povezava med trajanjem jemanja in odmerki ter verjetnostjo pojava kardiovaskularne reakcije.

- Po vrednotenju podatkov o hudih kožnih reakcijah etorikoksib kaže relativno nizko stopnjo pojavnosti takšnih reakcij. Vendarle pa sedanje ocene temeljijo na omejenih podatkih in pomanjkanja podatkov ni mogoče količinsko oceniti.

CHMP je potrdil spremembe informacij o zdravilu, že vnešene z variacijo tipa II, sprejeto aprila 2005 po februarškem nujnem varnostnem ukrepu in zahteval še nadaljnje spremembe.

Spremembe informacij o zdravilu v zvezi s kardiovaskularnim sistemom lahko povzamemo kot sledi:

- Dodana je izjava, da mora odločitev da se predpiše selektivni zaviralec COX-2 temeljiti na oceni vseh tveganj za vsakega posameznega bolnika.
- Dodana je izjava, da naj bo trajanje zdravljenja čim krajše, dnevni odmerek pa najmanjši, ki je še učinkovit, potrebo za lajšanje bolečin pa je potrebno občasno ponovno oceniti.
- Dodani sta kontraindikaciji *Potrjena ishemična srčna bolezen in/ali cerebrovaskularno obolenje ter Periferna arterijska bolezen*.
- Dodano je opozorilo v zvezi z kliničnimi raziskavami, ki navaja, da je selektivni zaviralec COX-2 (v primerjavi s placebom in nekaterimi nestereoidnimi protivnetnimi zdravili) lahko povezan s tveganjem za trombotične dogodke (posebno za, miokardni infarkt in možgansko kap).
- Dodano je opozorilo za bolnike z dejavniki tveganja za srčne bolezni, kot so hipertenzija, hiperlipidemija (visoke ravni holesterola), sladkorna bolezen in kajenje.
- Dodano je opozorilo za predpisovalce zdravila, naj preučijo možnost prekinitve zdravljenja, če se med zdravljenjem bolniku poslabša katerakoli opisana funkcija organskih sistemov.
- Dodano je opozorilo v zvezi s hipertenzijo in spremljanjem krvnega tlaka med zdravljenjem z etorikoksibom. Če se krni tlak pomembno zviša, je treba razmisliti o nadomestnem zdravljenju.
- Dodano je opozorilo, da je potrebna previdnost pri predpisovanju nesteroidnih antirevmatikov v kombinaciji z zaviralci ACE ali antagonisti receptorjev angiotensina II.

Spremembe informacij o zdravilu, povezanih s hudimi kožnimi neželenimi reakcijami (Severe Cutaneous Adverse Reaction, SCAR), lahko povzamemo, kot sledi:

- Dodano je opozorilo k poročilu, da se kožne reakcije v večini primerov pojavijo v prvem mesecu zdravljenja.
- Dodano je opozorilo za bolnike z anamnezo alergije na katerokoli zdravilo.
- Okrepljeno je opozorilo, ki poudarja, da so se pri uporabi zaviralcev COX-2 pojavile usodno hude kožne reakcije.
- Dodan je podrobnejši opis začetnih znakov kožnih reakcij, zaradi katerih se zdravljenje prekine.

PODLAGA ZA DOPOLNILO DOVOLJENJA ZA PROMET

Ob upoštevanju, da je CHMP

- mnenja, da razmerje med koristjo in tveganjem za zdravila, ki vsebujejo etorikoksib, za dogovorjene indikacije ostaja ugodno in da se dovoljenja za promet ohranijo v skladu s popravljenimi Povzetki glavnih značilnosti zdravil (priloženimi mnenju CHMP v Dodatku III),
- zaključil, da je treba kardiovaskularno varnost in hude kožne reakcije neprekinjeno in natančno spremljati in vrednotiti,
- in priporočil nadaljnje ukrepe z namenom dodatnega raziskovanja varnosti etorikoksiba.

DODATEK III

EU POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Opomba: Ta Povzetek glavnih značilnosti zdravila je bil priložen k odločbi Komisije v zvezi s tem postopkom, ki je bil sprožen v skladu s členom 31, za zdravila, ki vsebujejo etorikoksib. Besedilo je bilo takrat veljavno.

Pristojne oblasti držav članic bodo podatke o izdelku posodobile v skladu z zahtevami, ko bo podana odločba Komisije. Zaradi tega ta Povzetek glavnih značilnosti zdravila ne predstavlja nujno sedanjega besedila.

1. IME ZDRAVILA

< IZMIŠLJENO IME (glejte Priloga 1)> 60 mg filmsko obložene tablete
< IZMIŠLJENO IME (glejte Priloga 1)> 90 mg filmsko obložene tablete
< IZMIŠLJENO IME (glejte Priloga 1)> 120 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 60 mg, 90 mg ali 120 mg etorikoksiba.
Za pomožne snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

60 mg tablete:

Zelene, bikonveksne tablete v obliki jabolka, z oznako "447" na eni strani ter "MSD" na drugi strani.

90 mg tablete:

Bele, bikonveksne tablete v obliki jabolka, z oznako "454" na eni strani ter "MSD" na drugi strani.

120 mg tablete:

Svetlo zelene, bikonveksne tablete v obliki jabolka, z oznako "541" na eni strani ter "MSD" na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Simptomatsko lajšanje bolečine pri zdravljenju osteoartrize (OA), revmatoidnega artritisa (RA) ter bolečine in znakov vnetja, povezanih z akutnim uričnim artritidom.

Odločitev da se predpiše selektivni zaviralec COX-2, mora temeljiti na oceni vseh tveganj za vsakega posameznega bolnika (glejte poglavji 4.3, 4.4).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

< IZMIŠLJENO IME > je za peroralno uporabo in se lahko jemlje s hrano ali brez nje. Učinek lahko nastopi hitreje, če < IZMIŠLJENO IME > vzamemo brez hrane. To moramo upoštevati, kadar je potrebno hitro lajšanje simptomov.

Osteoartriza

Priporočeni odmerek je 60 mg enkrat na dan.

Revmatoidni artritis

Priporočeni odmerek je 90 mg enkrat na dan.

Akutni urični artritis (napad protina)

Priporočeni odmerek je 120 mg enkrat na dan. Etorikoksib v odmerku 120 mg se sme uporabljati samo v obdobju akutnih simptomov. V kliničnih raziskavah akutnega uričnega artritisa so bolniki etorikoksib prejeli 8 dni.

Odmerki, večji od priporočenih za posamezno indikacijo, niso pokazali dodatne učinkovitosti ali pa njihove uporabe niso raziskali. Zato odmerek za posamezno indikacijo predstavlja maksimalni priporočeni odmerek:

Odmerek za osteoartrito ne sme preseči 60 mg na dan.

Odmerek za revmatoidni artritis ne sme preseči 90 mg na dan.

Odmerek za akutni urični artritis ne sme preseči 120 mg na dan in mora biti omejen na največ 8 dni zdravljenja.

Ker se tveganje za srčno-žilna obolenja pri večjih odmerkih etorikoksiba in daljši izpostavljenosti zdravlilu lahko poveča, naj bo trajanje zdravljenja čim krajše, dnevni odmerek pa najmanjši, ki je še učinkovit. Občasno je treba ponovno oceniti potrebo bolnika po lajšanju simptomov in njegov odziv na zdravljenje, še posebej to velja pri bolnikih z osteoartrito (glejte poglavja 4.3, 4.4., 4.8 in 5.1).

Starejši bolniki: Pri starejših bolnikih prilagajanje odmerkov ni potrebno.

Jetrna okvara: Pri bolnikih z blago motnjo delovanja jeter (lestvica po Child-Pughu 5–6) ne smemo prekoračiti odmerka 60 mg enkrat na dan. Pri bolnikih z zmerno motnjo delovanja jeter (lestvica po Child-Pughu 7–9) ne smemo prekoračiti priporočenega odmerka 60 mg **vsak drugi dan**.

Klinične izkušnje so še posebej omejene pri bolnikih z zmerno motnjo delovanja jeter, zato svetujemo previdnost. Kliničnih izkušenj pri bolnikih s hudo motnjo delovanja jeter (lestvica po Child-Pughu ≥ 10) nimamo, zato je pri teh bolnikih uporaba kontraindicirana (glejte 4.3, 4.4 in 5.2).

Ledvična okvara: Pri bolnikih s kreatininskim očistkom ≥ 30 ml/min prilagajanje odmerkov ni potrebno (glejte 5.2). Uporaba etorikoksiba pri bolnikih s kreatininskim očistkom < 30 ml/min je kontraindicirana (glejte 4.3 in 4.4).

Pediatrični bolniki: Etorikoksib je kontraindiciran pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 16 let.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov (glejte 6.1) v preteklosti.

Aktivna razjeda želodca ali aktivna krvavitev v prebavilih.

Bolniki, pri katerih so se po jemanju acetilsalicilne kisline ali NSAR-ov, vključno z zaviralci COX-2 (ciklooksigenaze-2), pojavili bronhospazem, akutni rinitis, nosni polipi, angionevrotični edem, urtikarija ali alergijske reakcije.

Nosečnost in dojenje (glejte 4.6 in 5.3).

Huda motnja delovanja jeter (serumski albumin < 25 g/l ali lestvica po Child-Pughu ≥ 10).

Kreatininski očistek ocenjen < 30 ml/min.

Otroci in mladostniki, mlajši od 16 let.

Vnetna bolezen črevesa.

Kongestivno srčno popuščanje (NYHA II-IV).

Bolniki z visokim krvnim tlakom, ki ni zadostno nadzorovan.

Potrjena ishemična srčna bolezen, bolezen perifernih arterij in/ali cerebrovaskularna bolezen.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Učinki na prebavila

Pri bolnikih, ki so jemali etorikoksib, so se pojavili zapleti v zgornjih prebavilih [perforacije, ulkusi in krvavitve (PUK)]; nekateri so imeli smrtni izid.

Previdnost priporočamo pri zdravljenju bolnikov z največjim tveganjem za nastanek zapletov v prebavilih pri NSAR-ih: starejših bolnikih, bolnikih, ki sočasno jemljejo katerikoli drug NSAR ali acetilsalicilno kislino ali bolnikih, ki so kdaj imeli bolezen prebavil, kot je razjeda ali krvavitev v prebavilih.

Tveganje za neželene učinke v prebavilih (razjede ali drugi zapleti v prebavilih) se dodatno poveča pri jemanju etorikoksiba sočasno z acetilsalicilno kislino (celo v majhnih odmerkih). Pomembne razlike v varnosti za prebavila med zdravljenjem s selektivnimi COX-2 zaviralci in acetilsalicilno kislino ter zdravljenjem z NSAR-i in acetilsalicilno kislino v dolgoročnih kliničnih raziskavah niso dokazali (glejte poglavje 5.1).

Srčno-žilni učinki

Klinične raziskave kažejo, da je razred zdravil selektivnih zaviralcev COX-2 lahko povezan s tveganjem za trombotične dogodke (posebno za miokardni infarkt in možgansko kap) glede na placebo in nekatere NSAR-e. Ker se tveganje za srčno-žilna obolenja pri večjih odmerkih etorikoksiba in daljši izpostavljenosti zdravilu lahko poveča, naj bo trajanje zdravljenja čim krajše, dnevni odmerek pa najmanjši, ki je še učinkovit. Občasno je treba ponovno oceniti potrebo bolnika po lažšanju simptomov in njegov odziv na zdravljenje, še posebej to velja pri bolnikih z osteoartrozo (glejte poglavja 4.2, 4.3, 4.8 in 5.1).

Bolnike s pomembnimi dejavniki tveganja srčno-žilnih dogodkov (npr. visok krvni tlak, hiperlipidemija, sladkorna bolezen, kajenje) lahko z etorikoksibom zdravimo le po skrbnem premisleku (glejte poglavje 5.1).

Selektivni zaviralci COX-2 pri preprečevanju srčno-žilnih tromboembolijskih bolezni niso nadomestilo za acetilsalicilno kislino, ker nimajo antiagregacijskega učinka. Zato antiagregacijskega zdravljenja ne smemo ukiniti (glejte zgoraj in poglavji 4.5 in 5.1).

Učinki na ledvice

Ledvični prostaglandini imajo lahko kompenzatorno vlogo pri vzdrževanju prekrvavitve ledvic. Zato lahko pri stanjih z zmanjšano prekrvavitvijo ledvic jemanje etorikoksiba zmanjša tvorbo prostaglandinov ter posledično zmanjša pretok krvi skozi ledvice in tako okvari ledvično funkcijo. Največje tveganje za tak odziv imajo bolniki z že obstoječo pomembno okvaro ledvične funkcije, dekompenziranim srčnim popuščanjem ali cirozo. Pri teh bolnikih moramo razmisliti o spremljanju ledvične funkcije.

Zadrževanje tekočine, edemi in hipertenzija

Tako kot pri drugih zdravilih, ki zavirajo tvorbo prostaglandinov, so tudi pri bolnikih, ki so dobivali etorikoksib, opazili zadrževanje tekočine, edeme in hipertenzijo. Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki so kdaj imeli srčno popuščanje, disfunkcijo levega prekata ali visok krvni tlak, ter pri bolnikih z obstoječimi edemi zaradi kateregakoli vzroka. Če se pri teh bolnikih pojavijo klinični znaki poslabšanja, je treba ustrezno ukrepati, vključno s prenehanjem zdravljenja z etorikoksibom.

Etorikoksib je lahko povezan s pogostejšo in hujšo hipertenzijo kot nekateri drugi NSAR-i in selektivni zaviralci COX-2, še posebej v velikih odmerkih. Zato mora biti med zdravljenjem z etorikoksibom posebna pozornost namenjena kontroli krvnega tlaka. Če se krvni tlak pomembno zviša, je treba razmisliti o nadomestnem zdravljenju.

Učinki na jetra

V kliničnih raziskavah so pri približno 1 % bolnikov, ki so se do enega leta zdravili s 60 in 90 mg etorikoksiba dnevno, poročali o dvigu alanin aminotransferaze (ALT) in/ali aspartat aminotransferaze (AST) (približno tri- ali več-kratna zgornja meja normalne vrednosti).

Spremljati moramo vsakega bolnika, ki ima simptome in/ali znake, ki kažejo na moteno delovanje jeter, ali nenormalne teste jetrne funkcije. Če se pojavijo znaki jetrne okvare ali če trajno merimo nenormalne vrednosti jetrnih testov (trikratna zgornja meja normalne vrednosti), moramo zdravljenje z etorikoksibom ukiniti.

Splošno

Če se med zdravljenjem poslabša delovanje kateregakoli organskega sistema opisanega zgoraj, je treba uvesti ustrezne ukrepe in razmisliti o ukinitvi zdravljenja z etorikoksibom. Pri uporabi etorikoksiba pri starejših bolnikih in pri bolnikih z okvaro funkcije ledvic, jeter ali srca moramo te bolnike ustrezno nadzorovati.

Pazljivi moramo biti, kadar z etorikoksibom začnemo zdraviti bolnike z dehidracijo. Pred začetkom zdravljenja z etorikoksibom je bolnike priporočljivo rehidrirati.

O hudih reakcijah na koži, tudi s smrtnim izidom, vključno z eksfoliativnim dermatitisom, Stevens-Johnson-ovim sindromom in toksično epidermalno nekrolizo, so med postmarketinškimi raziskavami poročali zelo redko v povezavi z uporabo NSAR-ov in nekaterih selektivnih zaviralcev COX-2 (glejte 4.8). Kaže, da je tveganje za te reakcije največje kmalu po začetku zdravljenja, v večini primerov z nastopom v prvem mesecu zdravljenja. Pri bolnikih, ki so prejeli etorikoksib, so poročali o hudih preobčutljivostnih reakcijah (kot na primer anafilaksija in angioedem) (glejte 4.8). Nekateri selektivni zaviralci COX-2 so bili povezani s povečanim tveganjem za neželene učinke na koži pri bolnikih, ki so v preteklosti imeli alergijo na katerokoli zdravilo. Etorikoksib moramo ukiniti ob prvem pojavu kožnega izpuščaja, lezij na sluznicah ali kakršnegakoli drugega znaka preobčutljivosti.

Etorikoksib lahko prikrije zvišano telesno temperaturo in druge znake vnetja.

Previdnost je potrebna pri sočasni uporabi etorikoksiba z varfarinom ali drugimi peroralnimi antikoagulanti (glejte 4.5).

Pri ženskah, ki nameravajo zanositi, uporabe etorikoksiba kot tudi drugih učinkovin, ki zavirajo ciklooksigenazo / sintezo prostaglandinov, ne priporočamo (glejte 4.6, 5.1 in 5.3).

Tablete < IZMIŠLJENO IME > vsebujejo laktozo. Bolniki z redkimi dednimi težavami intolerance za galaktozo, laponskim pomanjkanjem laktaze ali malabsorpcijo glukoze-galaktoze zdravila ne smejo jemati.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakodinamske interakcije

Peroralni antikoagulanti: Pri bolnikih, stabiliziranih na kronični terapiji z varfarinom, je bila uporaba etorikoksiba v odmerku 120 mg dnevno povezana s približno 13 % povišanjem protrombinskega časa, izraženega z INR (International Normalised Ratio). Zato je potrebno pri bolnikih, ki prejema peroralne antikoagulate, skrbno spremljati protrombinski čas, izražen z INR, še posebej prvih nekaj dni po začetku zdravljenja ali po spremembi odmerka etorikoksiba (glejte 4.4).

Diuretik, zaviralci ACE in zaviralci receptorjev angiotenzina: NSAR-i lahko zmanjšajo učinek diuretikov in drugih antihipertenzivnih zdravil. Pri nekaterih bolnikih z zmanjšano ledvično funkcijo (npr. dehidriranih bolnikih ali starejših bolnikih z zmanjšano ledvično funkcijo) lahko sočasno jemanje zaviralca ACE ali zaviralca receptorjev angiotenzina II in učinkovin, ki zavirajo ciklooksigenazo, povzroči nadaljnje poslabšanje ledvične funkcije, vključno z možno akutno ledvično odpovedjo, kar pa je ponavadi reverzibilno. Te interakcije je treba upoštevati pri bolnikih, ki jemljejo etorikoksib sočasno z zaviralci ACE ali zaviralci receptorjev angiotenzina II. Zato je treba kombinacijo uporabljati

previdno, še posebej pri starejših bolnikih. Bolniki morajo biti ustrezno hidrirani. Razmisliti je treba o spremljanju ledvične funkcije po začetku kombiniranega zdravljenja in periodično potem.

Acetilsalicilna kislina: V raziskavi pri zdravih preiskovancih v stanju dinamičnega ravnovesja etorikoksib v odmerku 120 mg enkrat na dan ni vplival na antiagregacijski učinek acetilsalicilne kisline (81 mg dnevno). Etorikoksib se sme jemati sočasno z acetilsalicilno kislino v odmerkih, ki se uporabljajo za preprečevanje srčno-žilnih bolezni (majhni odmerki acetilsalicilne kisline). Vendar se lahko pri sočasni uporabi majhnih odmerkov acetilsalicilne kisline in etorikoksiba pojavi večje število ulceracij v prebavilih in drugih zapletov kot pri zdravljenju z etorikoksibom samim. Sočasnega zdravljenja z etorikoksibom in acetilsalicilno kislino v odmerkih, *večjih* od tistih za preprečevanje srčno-žilnih bolezni, ali z drugimi NSAR-i ne priporočamo. (Glejte poglavji 5.1 in 4.4.)

Ciklosporin in takrolimus: Čeprav te interakcije z etorikoksibom niso preučevali, lahko sočasna uporaba ciklosporina ali takrolimusa in kateregakoli NSAR-a poveča nefrotoksični učinek ciklosporina ali takrolimusa. Pri sočasnem zdravljenju z etorikoksibom in katero od teh dveh učinkovin je treba spremljati ledvično funkcijo.

Farmakokinetične interakcije

Vpliv etorikoksiba na farmakokinetiko drugih učinkovin

Litij: NSAR-i zmanjšajo izločanje litija preko ledvic in tako povečajo plazemsko koncentracijo litija. Pri uporabi kombinacije in pri ukinitvi NSAR-a po potrebi skrbno spremljajte količino litija v krvi in prilagodite odmere litija.

Metotreksat: V dveh raziskavah so preučili učinke etorikoksiba v odmerkih 60, 90 ali 120 mg, ki so jih enkrat na dan sedem dni jemali bolniki, ki so za zdravljenje revmatoidnega artritisa enkrat tedensko dobivali metotreksat v odmerkih 7,5 do 20 mg. Etorikoksib v odmerkih 60 in 90 mg ni vplival na plazemsko koncentracijo metotreksata ali ledvični očistek. V eni od raziskav etorikoksib v odmerku 120 mg ni vplival na plazemske koncentracije metotreksata ali ledvični očistek, v drugi raziskavi pa je povečal plazemske koncentracije metotreksata za 28 % in zmanjšal ledvični očistek metotreksata za 13 %. Pri sočasni uporabi etorikoksiba in metotreksata je priporočljivo ustrezno spremljati z metotreksatom povezano toksičnost.

Peroralni kontraceptivi: 21 dnevna uporaba etorikoksiba v odmerku 60 mg skupaj s peroralnim kontraceptivom, ki vsebuje 35 µg etinilestradiola (EE) in 0,5 do 1 mg noretindrona, je povečala $AUC_{0-24 \text{ ur}}$ EE v stanju dinamičnega ravnovesja za 37 %. Etorikoksib 120 mg skupaj z istim peroralnim kontraceptivom, sočasno ali z 12-urnim razmikom, je povečal $AUC_{0-24 \text{ ur}}$ EE v stanju dinamičnega ravnovesja za 50 do 60 %. Pri izboru primerne peroralnega kontraceptiva za uporabo z etorikoksibom je treba upoštevati to povečanje koncentracije EE. Povečana izpostavitve EE lahko poveča pojavnost neželenih učinkov, povezanih s peroralnimi kontraceptivi (npr. venske tromboembolije pri ženskah s tveganjem).

Hormonsko nadomestno zdravljenje: Jemanje etorikoksiba 120 mg skupaj z 28-dnevnim hormonskim nadomestnim zdravljenjem, ki je vsebovalo konjugirane estrogene (0,625 mg zdravila PREMARIN™ <ali lokalna BLAGOVNA ZNAMKA>), je povečalo $AUC_{0-24 \text{ ur}}$ v stanju dinamičnega ravnovesja pri nekonjugiranem estronu (41 %), ekvilinu (76 %) ter pri 17-β-estradiolu (22 %). Učinka priporočenih odmerkov etorikoksiba za dolgotrajno zdravljenje (60 in 90 mg) niso preučili. Učinki etorikoksiba 120 mg na izpostavitve ($AUC_{0-24 \text{ hr}}$) tem estrogenskim sestavinam zdravila PREMARIN <ali lokalna BLAGOVNA ZNAMKA> so bili manj kot polovični v primerjavi z učinki pri jemanju samo zdravila PREMARIN <ali lokalna BLAGOVNA ZNAMKA>, če so odmerek povečali z 0,625 mg na 1,25 mg. Klinični pomen teh povečanj ni znan. Večjih odmerkov zdravila PREMARIN <ali lokalna BLAGOVNA ZNAMKA> v kombinaciji z etorikoksibom niso preučili. Ta povečanja koncentracije estrogena je treba upoštevati pri izboru pomenopavzalnega hormonskega zdravljenja pri bolnicah, ki jemljejo etorikoksib, saj večja izpostavljenost estrogenu poveča tveganje neželenih učinkov, povezanih s hormonskim nadomestnim zdravljenjem.

Prednizon/prednizolon: V raziskavah interakcij med učinkovinami etorikoksib ni imel klinično pomembnih učinkov na farmakokinetiko prednizona/prednizolona.

Digoksin: Etorikoksib v odmerku 120 mg, ki so ga 10 dni enkrat na dan jemali zdravi prostovoljci, ni spremenil plazemske $AUC_{0-24 \text{ ur}}$ digoksina v stanju dinamičnega ravnovesja ali izločanja digoksina skozi ledvice. Prišlo je do povečanja C_{max} digoksina (približno 33 %). To povečanje pri večini bolnikov večinoma ni pomembno. Vendar pa je treba to spremljati pri bolnikih z velikim tveganjem za toksične učinke digoksina, če se sočasno zdravijo z etorikoksibom in digoksinom.

Vpliv etorikoksiba na zdravila, ki jih presnavljajo sulfotransferaze

Etorikoksib je zaviralec aktivnosti človeške sulfotransferaze, zlasti *SULT1E1*, in pokazalo se je, da poveča serumske koncentracije etinilestradiola. Ker je znanje o učinkih različnih sulfotransferaz še omejeno in ker klinične posledice velikega števila zdravil še preučujejo, je umestna previdnost pri sočasni uporabi etorikoksiba in drugih zdravil, ki jih primarno presnavljajo človeške sulfotransferaze (npr. peroralni salbutamol in minoksidil).

Vpliv etorikoksiba na zdravila, ki jih presnavljajo izoencimi CYP

Na podlagi raziskav *in vitro* ne pričakujemo, da bi etorikoksib zaviral citokrome P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ali 3A4. V raziskavi pri zdravih preiskovancih, ki so dnevno dobivali 120 mg etorikoksiba, se aktivnost jetrnega CYP3A4, ocenjena z eritromicinskim dihalnim testom, ni spremenila.

Vpliv drugih učinkovin na farmakokinetiko etorikoksiba

Glavna pot presnove etorikoksiba je odvisna od encimov CYP. Kaže, da *in vivo* k metabolizmu etorikoksiba prispeva CYP3A4. Podatki, pridobljeni *in vitro* kažejo, da CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 in CYP2C19 tudi lahko katalizirajo glavno metabolno pot, vendar njihova kvantitativna vloga *in vivo* ni bila preučena.

Ketokonazol: Ketokonazol, močan zaviralec CYP3A4, ki so ga v odmerku 400 mg enkrat na dan 11 dni jemali zdravi prostovoljci, ni imel nobenega klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko enkratnega 60 mg odmerka etorikoksiba (43 % povečanje AUC).

Rifampicin: Pri sočasnem jemanju etorikoksiba in rifampicina, močnega induktorja encimov CYP, se je plazemska koncentracija etorikoksiba zmanjšala za 65 %. Ta interakcija lahko povzroči ponovni pojav simptomov pri sočasni uporabi etorikoksiba in rifampicina. Čeprav to lahko nakazuje povečanje odmerka, odmerkov etorikoksiba, večjih od tistih, navedenih za posamezno indikacijo, v kombinaciji z rifampicinom niso preučevali in jih zato ne priporočamo (glejte 4.2).

Antacidi: Antacidi ne vplivajo klinično pomembno na farmakokinetiko etorikoksiba.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Uporabe etorikoksiba, tako kot uporabe drugih zdravil, ki zavirajo COX-2, pri ženskah, ki nameravajo zanositi, ne priporočamo.

Med obdobjem nosečnosti za etorikoksib ni na voljo nobenih kliničnih podatkov. Raziskave pri živalih so pokazale toksičnost za reprodukcijo (glejte 5.3). Možnost za tveganje pri človeku v nosečnosti ni znana. Etorikoksib, tako kot druga zdravila, ki zavirajo tvorbo prostaglandinov, lahko povzroči inertnost maternice in prezgodnje zaprtje Botallovega voda (ductus arteriosus) v zadnjem tromesečju. Etorikoksib je kontraindiciran v nosečnosti (glejte 4.3). Če ženska zanosi tekom zdravljenja, je treba etorikoksib ukiniti.

Dojenje

Ni znano, ali se etorikoksib izloča v materino mleko. Etorikoksib se izloča v mleko doječih podgan. Ženske, ki jemljejo etorikoksib, ne smejo dojiti. (Glejte 4.3 in 5.3.)

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Raziskave o vplivu etorikoksiba na sposobnost vožnje ali upravljanja s stroji niso bile izvedene. Bolniki, ki med jemanjem etorikoksiba občutijo omotico, vrtoglavico ali zaspanost, morajo opustiti vožnjo ali upravljanje strojev.

4.8 Neželeni učinki

V kliničnih raziskavah so varnost etorikoksiba ovrednotili pri približno 4800 posameznikih, vključno s približno 3400 bolniki z OA, RA ali kronično bolečino v križu (približno 600 bolnikov z OA ali RA se je zdravilo eno leto ali več).

V kliničnih raziskavah je bil profil neželenih učinkov podoben pri bolnikih z OA ali RA, ki so jih z etorikoksibom zdravili leto dni ali več.

V klinični raziskavi akutnega uričnega artritisa so bolnike 8 dni zdravili s 120 mg etorikoksiba enkrat na dan. Profil neželenih učinkov v tej raziskavi je bil na splošno podoben kot v kombinaciji raziskav OA, RA in kronične bolečine v križu.

O naslednjih neželenih učinkih, katerih pojavnost je bila večja kot pri placebo, so poročali v kliničnih raziskavah pri bolnikih z OA, RA ali kronično bolečino v križu, ki so se z etorikoksibom v odmerkih 60 mg ali 90 mg zdravili do 12 tednov:

[Zelo pogosti (> 1/10), pogosti (> 1/100, < 1/10), občasni (> 1/1000, < 1/100), redki (> 1/10.000, < 1/1.000), zelo redki (< 1/10.000 vključno s posameznimi primeri)]

Infekcijske in parazitske bolezni:

Občasne: gastroenteritis, okužbe zgornjih dihal, okužbe urinarnih poti.

Bolezni imunskega sistema:

Zelo redke: preobčutljivostne reakcije, vključno z angioedemom, anafilaktičnimi/anafilaktoidnimi reakcijami.

Presnovne in prehranske motnje:

Pogoste: edemi/zadrževanje tekočine.

Občasne: sprememba teka, pridobivanje telesne teže.

Psihiatrične motnje:

Občasne: tesnoba, depresija, zmanjšana sposobnost jasnega mišljenja.

Zelo redke: zmedenost, halucinacije

Bolezni živčevja:

Pogoste: omotica, glavobol.

Občasne: motnje okušanja, nespečnost, parestezija/hipestezija, zaspanost.

Očesne bolezni:

Občasne: zamegljen vid.

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta:

Občasne: tinitus.

Srčne bolezni:

Občasne: kongestivno srčno popuščanje, nespecifične spremembe EKG, miokardni infarkt*.

Žilne bolezni:

Pogoste: visok krvni tlak.

Občasne: zardevanje, cerebrovaskularni dogodek*.

Zelo redke: hipertenzivna kriza.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:

Občasne: kašelj, dispneja, epistaksa.

Zelo redke: bronhospazem.

Bolezni prebavil:

Pogoste: prebavne motnje (npr. bolečina v trebuhu, vetrovi, zgaga), diareja, dispepsija, nelagodje v epigastriju, navzeja.

Občasne: napihnjen trebuh, refluks kisline, spremenjen vzorec iztrebljanja, zaprtje, suha usta, razjeda želodca in dvanajstnika, sindrom iritabilnega kolona, ezofagitis, razjeda v ustih, bruhanje.

Zelo redke: razjede v želodcu, vključno s perforacijami in krvavitvami v prebavilih (večinoma pri starejših bolnikih).

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Zelo redke: hepatitis.

Bolezni kože in podkožja:

Občasne: ekhimoza, edemi obraza, pruritus, izpuščaji.

Zelo redke: urtikarija, Stevens-Johnson-ov sindrom, toksična epidermalna nekroliza.

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:

Občasne: mišični krč/spazem, mišično-skeletna bolečina/okorelost.

Bolezni sečil:

Občasne: proteinurija.

Zelo redke: ledvična okvara, vključno z ledvično odpovedjo, običajno reverzibilno po ukinitvi zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:

Pogoste: splošna oslabelost/utrujenost, gripi podobna bolezen.

Občasne: bolečina v prsih.

Preiskave:

Pogoste: porast ALT, porast AST.

Občasne: povečana sečnina v krvi, povečana kreatinfosfokinaza, zmanjšan hematokrit, zmanjšan hemoglobin, hiperkalemija, zmanjšano število levkocitov, zmanjšano število trombocitov, povečan serumski kreatinin, povečana sečna kislina.

V povezavi z NSAR-i so poročali o naslednjih resnih neželenih učinkih, ki jih pri etorikoksibu ne moremo izključiti: nefrotoksičnost, vključno z intersticijskim nefritisom in nefrotskim sindromom; hepatotoksičnost, vključno z jetrno odpovedjo, zlatenico in pankreatitisom.

* Glede na rezultate dolgoročnih, s placebom in drugim zdravilom primerjanih kliničnih raziskav so bili nekateri selektivni zaviralci COX-2 povezani s povečanim tveganjem za resne trombotične dogodke v arterijah, vključno z miokardnim infarktom in možgansko kapjo. Glede na obstoječe podatke je malo verjetno, da absolutno povečanje tveganja teh dogodkov preseže 1 % na leto (občasni).

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih raziskavah niso poročali o primerih prevelikega odmerjanja.

V kliničnih raziskavah enkratni odmerki etorikoksiba do 500 mg in večkratni odmerki do 150 mg dnevno 21 dni niso imeli pomembnih toksičnih učinkov.

Če pride do zaužitja prevelikega odmerka, so primerni običajni podporni ukrepi, npr. odstranitev neabsorbiranega zdravila iz prebavil ter uvedba kliničnega nadzora in podpornega zdravljenja, če je to potrebno.

Etorikoksiba se ne da odstraniti s hemodializo; ni znano, ali se etorikoksib dializira s peritonealno dializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Nesteroidni protivnetni in protirevmatični pripravki, koksibi

Oznaka ATC: M01 AH05

Etorikoksib je znotraj območja kliničnih odmerkov peroralni selektivni zaviralec ciklooksigenaze-2 (COX-2).

V kliničnih farmakoloških raziskavah je imela < IZMIŠLJENO IME > v odmerkih do 150 mg dnevno od odmerka odvisen zaviralni učinek na COX-2, ne da bi zavirala COX-1. Etorikoksib ni zaviral tvorbe prostaglandinov v želodcu in ni vplival na delovanje trombocitov.

Ciklooksigenaza je odgovorna za tvorbo prostaglandinov. Poznamo dve izoobliki, COX-1 in COX-2. COX-2 predstavlja izoobliko encima, za katero se je pokazalo, da jo inducirajo provnetni dražljaji in za katerega domnevajo, da je odgovoren predvsem za sintezo prostanooidnih mediatorjev bolečine, vnetja in vročine. COX-2 ima vlogo tudi pri ovulaciji, vgnezenju zarodka in zaprtju arterioznega duktusa, regulaciji ledvične funkcije ter funkcije v centralnem živčnem sistemu (indukcija vročine, dojetanje bolečine in kognitivna funkcija). Lahko igra vlogo tudi pri celjenju razjed. COX-2 so odkrili v tkivu okoli želodčnih razjed pri človeku, vendar njenega pomena pri celjenju razjed še niso dokazali.

Približno 3100 bolnikov so zdravili z etorikoksibom ≥ 60 mg dnevno 12 tednov ali več. Deleži resnih trombotičnih srčno-žilnih zapletov se pri bolnikih, ki so dobivali etorikoksib ≥ 60 mg, placebo ali NSAR-e, razen naproksena, niso opazno razlikovali. Vendar je bil delež teh zapletov večji pri bolnikih, ki so dobivali etorikoksib, kot pri tistih, ki so jemali naproksen 500 mg dvakrat na dan. Razlika v antitrombotičnem delovanju med nekaterimi NSAR-i, ki zavirajo COX-1, in selektivnimi zaviralci COX-2 je lahko klinično pomembna pri bolnikih s tveganjem za tromboembolične dogodke. Zaviralci COX-2 zmanjšajo tvorbo systemskega (in zato možno tudi endotelijskega) prostaciklina, ne da bi vplivali na tromboksan. Klinične pomembnosti tega odkritja niso dokazali.

V raziskavi s približno 7.100 bolniki z osteoartrozo so primerjali prenašanje etorikoksiba 90 mg (1,5-kratni priporočeni odmerek pri OA) in diklofenaka 150 mg v prebavilih. Bolniki so se zdravili povprečno 11 mesecev. Uporaba gastroprotektivnih zdravil in majhnih odmerkov acetilsalicilne kisline je bila v raziskavi dovoljena. Podatki o varnosti za prebavila in podatki o srčno-žilni varnosti so zbrani spodaj.

Prenašanje in varnost v prebavilih: Etorikoksib je bil v primerjavi z diklofenakom povezan s statistično pomembno manjšo pojavnostjo prekinitev zdravljenja pri bolnikih zaradi vnaprej opredeljenega sestavljenega končnega dogodka: kliničnih neželenih učinkov v prebavilih in

laboratorijskih neželenih učinkov v povezavi s povišanimi vrednostmi testov jetrne funkcije. Pojavnost kliničnih dogodkov v prebavilih, ki so pripeljali do prekinitve zdravljenja, je bila statistično pomembno manjša pri etorikoksibu kot pri diklofenaku (7,1 % proti 9,1 %). Deleži potrjenih perforacij, razjed in krvavitev zgornjih prebavil so bili pri etorikoksibu in diklofenaku enaki (1,11 dogodka na 100 bolnikov-let).

V raziskavi so prišli še do naslednjih ugotovitev v zvezi z varnostjo:

Srčno-žilni podatki:

Deleža resnih trombotičnih dogodkov sta bila: pri etorikoksibu 1,25 dogodka na 100 bolnikov-let, pri diklofenaku pa 1,15 dogodka na 100 bolnikov-let (relativno tveganje 1,07, 95 % interval zaupanja: 0,65 %, 1,74 %). Deleža miokardnih infarktov sta bila 0,68 proti 0,42 na 100 bolnikov-let za etorikoksib oz. diklofenak. Deleža ishemičnih možganskih kapi sta bila 0,14 proti 0,23 na 100 bolnikov-let za etorikoksib oz. diklofenak.

Srčno-ledvični dogodki: Pri bolnikih, zdravljenih z etorikoksibom, je v primerjavi z diklofenakom prišlo do pomembno več neželenih učinkov, povezanih s hipertenzijo (11,7 % proti 5,9 %) in edemi (7,5 % proti 5,9 %). Opazili so večji delež prekinitve zaradi hipertenzije (2,3 % proti 0,7 %), ki je bil tudi statistično značilen. Pojavnost prekinitve zaradi edemov pa je bila 0,9 % za etorikoksib, za diklofenak pa 0,7 %. Pojavnost kongestivnega srčnega popuščanja je bila 0,4 % za etorikoksib, za diklofenak pa 0,2 %.

Neželeni učinki v jetrih: Etorikoksib je bil v primerjavi z diklofenakom povezan s statistično pomembno manjšim deležem prekinitve zdravljenja predvsem zaradi povišanih vrednosti testov jetrne funkcije (0,3 % proti 5,2 %). Večina povišanih vrednosti testov jetrne funkcije, ki so privedle do prekinitve zdravljenja, je bilo več kot 3-kratna zgornja meja normale vrednosti.

Pri bolnikih z osteoartrozo (OA) je etorikoksib 60 mg enkrat na dan pomembno olajšal bolečino in izboljšal bolnikovo oceno stanja bolezni. Ti koristni učinki so se pojavili že drugi dan zdravljenja in so vztrajali do 52 tednov.

Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom (RA) je etorikoksib 90 mg enkrat na dan pomembno olajšal bolečino in vnetje ter izboljšal gibljivost. Ti koristni učinki so trajali celotno 12-tedensko obdobje zdravljenja.

Pri bolnikih z napadi akutnega uričnega artritisa je etorikoksib 120 mg enkrat na dan med osemdnevnim zdravljenjem olajšal zmerno do zelo hudo bolečino in vnetje v sklepih, primerljivo z indometacinom 50 mg trikrat na dan. Olajšanje bolečine so opazili že 4 ure po začetku zdravljenja.

V raziskavah, ki so jih zasnovali posebej za določitev nastopa delovanja etorikoksiba, je delovanje nastopilo že 24 minut po odmerjanju.

V dveh 12-tedenskih dvojno slepih endoskopskih raziskavah je bila kumulativna pojavnost razjed želodca in dvanajstnika pomembno manjša pri bolnikih, zdravljenih z etorikoksibom 120 mg enkrat na dan, kot pri bolnikih, zdravljenih z naproksenom 500 mg dvakrat na dan ali ibuprofenom 800 mg trikrat na dan. Pojavnost razjed je bila pri etorikoksibu večja kot pri placebu.

V vnaprej opredeljeni, kombinirani analizi osmih kliničnih raziskav, ki je zajela približno 4000 bolnikov z OA, RA ali kronično bolečino v križu, so ocenjevali pojavnost naslednjih opazovanih dogodkov: 1) prekinitve zdravljenja zaradi simptomov v zgornjih prebavilih, 2) prekinitve zdravljenja zaradi kakršnihkoli prebavnih neželenih učinkov, 3) uvedba zdravljenja z gastroprotektivnimi pripravki in 4) uvedba zdravljenja s katerikoli zdravilom za zdravljenje bolezni prebavil. Tveganje za te opazovane dogodke je bilo približno za 50 % manjše pri bolnikih, ki so se zdravili z etorikoksibom (60, 90 ali 120 mg dnevno), v primerjavi z bolniki, ki so dobivali naproksen 500 mg dvakrat na dan ali diklofenak 50 mg trikrat na dan. Med etorikoksibom in placebom ni bilo statistično značilne razlike.

V randomizirani, dvojno slepi, s placebom primerjani, vzporedni raziskavi so ocenjevali učinek 15-dnevnega zdravljenja z etorikoksibom (90 mg), celekoksibom (200 mg dvakrat na dan), naproksenom (500 mg dvakrat na dan) in placebom na izločanje natrija v urinu, krvni tlak in druge kazalce delovanja ledvic pri preiskovancih, starih 60 do 85 let, na dieti z 200 mEq natrija na dan. Vpliv etorikoksiba, celekoksiba in naproksena na izločanje natrija v urinu je bil v 2 tednih zdravljenja podoben. Vsa preučevana zdravila so v primerjavi s placebom zvišala sistolični krvni tlak, pri tem pa je bil etorikoksib v primerjavi s celekoksibom in naproksenom povezan s statistično pomembnim zvišanjem krvnega tlaka 14. dan zdravljenja (povprečna sprememba glede na izhodiščno vrednost sistoličnega krvnega tlaka: etorikoksib 7,7 mmHg, celekoksib 2,4 mmHg, naproksen 3,6 mmHg).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Peroralno zaužiti etorikoksib se dobro absorbira. Absolutna biološka uporabnost je približno 100 %. Po odmerjanju 120 mg enkrat na dan do stanja dinamičnega ravnovesja so maksimalno plazemsko koncentracijo (geometrična sredina $C_{\max} = 3,6 \mu\text{g/ml}$) pri odraslem izmerili približno eno uro (T_{\max}) po zaužitju na tešče. Geometrična sredina površine pod krivuljo ($AUC_{0-24 \text{ ur}}$) je znašala $37,8 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Farmakokinetika etorikoksiba je v območju kliničnih odmerkov linearna.

Jemanje s hrano (obrok z veliko maščobami) ni vplivalo na obseg absorpcije etorikoksiba po zaužitju 120 mg odmerka. Vplivalo je na hitrost absorpcije in povzročilo 36 % zmanjšanje C_{\max} in podaljšanje t_{\max} za 2 uri. Ti podatki ne veljajo za klinično pomembne. V kliničnih raziskavah se je etorikoksib uporabljal ne glede na vnos hrane.

Porazdelitev

Približno 92 % etorikoksiba se pri ljudeh v koncentracijah 0,05 do 5 $\mu\text{g/ml}$ veže na plazemske beljakovine. Volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (V_{dss}) je bil pri ljudeh približno 120 l.

Etorikoksib pri podganah in kuncih prehaja skozi posteljico. Pri podganah prehaja krvno-možgansko pregrado.

Presnova

Etorikoksib se močno presnavlja, < 1 % odmerka se pojavi v urinu v obliki prvotne učinkovine. Glavna presnovna pot je tvorba 6'-hidroksimetil presnovka, ki jo katalizirajo encimi CYP. Pokazalo se je, da CYP3A4 sodeluje pri presnovi etorikoksiba *in vivo*. *In vitro* raziskave nakazujejo, da lahko tudi CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 in CYP2C19 katalizirajo glavno presnovno pot, vendar njihove kvantitativne vloge niso preučevali *in vivo*.

Pri človeku so ugotovili pet presnovkov. Glavni presnovek je 6'-karboksilni derivat etorikoksiba, ki nastane z nadaljnjo oksidacijo 6'-hidroksimetil presnovka. Ta glavna presnovka nimata merljive aktivnosti ali le šibko zavirata COX-2. Noben od teh presnovkov ne zavira COX-1.

Izločanje

Po enkratnem intravenskem odmerku 25 mg radioaktivno označenega etorikoksiba, ki so ga dobili zdravi preiskovanci, se je 70 % radioaktivnosti izločilo v urinu in 20 % v blatu, večinoma v obliki presnovkov. Manj kot 2 % sta se izločila v obliki nespremenjene učinkovine.

Izločanje etorikoksiba poteka skoraj izključno s presnavljanjem, ki mu sledi izločanje skozi ledvice. Ravnotežne koncentracije se dosežejo v sedmih dneh po odmerjanju 120 mg dnevno. Akumulacijsko razmerje je približno 2, kar ustreza razpolovnemu času približno 22 ur. Ocenjujejo, da znaša plazemski očistek približno 50 ml/min.

Značilnosti pri bolnikih

Starejši bolniki: farmakokinetika pri starejših bolnikih (starih 65 let ali več) je podobna kot pri mlajših bolnikih.

Spol: farmakokinetika etorikoksiba je pri moških in ženskah podobna.

Jetrna okvara: pri bolnikih z blago motnjo delovanja jeter (lestvica po Child-Pughu 5–6), ki so dobivali 60 mg etorikoksiba enkrat na dan, je bila povprečna AUC za približno 16 % večja kot pri zdravih preiskovancih, ki so dobivali enak odmerek. Bolniki z zmerno motnjo delovanja jeter (lestvica po Child-Pughu 7–9), ki so dobivali 60 mg etorikoksiba **vsak drugi dan**, so imeli povprečno AUC podobno kot zdravi preiskovanci, ki so jemali etorikoksib 60 mg enkrat na dan. Kliničnih ali farmakokinetičnih podatkov za bolnike s hudo motnjo delovanja jeter (lestvica po Child-Pughu ≥ 10) nimamo. (Glejte 4.2 in 4.3.)

Ledvična okvara: Farmakokinetika enkratnega odmerka 120 mg etorikoksiba pri bolnikih z zmerno do hudo ledvično okvaro ter pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo na hemodializi, se ni pomembno razlikovala od farmakokinetike pri zdravih preiskovancih. Hemodializa je k izločanju prispevala le neznatno (očistek dialize približno 50 ml/min). (Glejte 4.3 in 4.4.)

Pediatrični bolniki: farmakokinetike etorikoksiba pri pediatričnih bolnikih (< 12 let) niso preučevali.

V farmakokinetični raziskavi (n = 16) pri mladostnikih (starih 12 do 17 let) je bila farmakokinetika pri mladostnikih s telesno težo 40 do 60 kg, ki so dobivali etorikoksib 60 mg enkrat na dan, in mladostnikih s telesno težo > 60 kg, ki so dobivali etorikoksib 90 mg enkrat na dan, podobna farmakokinetiki pri odraslih, ki so dobivali 90 mg etorikoksiba enkrat na dan. Varnosti in učinkovitosti etorikoksiba pri pediatričnih bolnikih niso ugotavljali. (Glejte 4.2 *Pediatrični bolniki*.)

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V predkliničnih raziskavah se je pokazalo, da etorikoksib ni genotoksičen. Etorikoksib ni deloval karcinogeno pri miših. Pri podganah so se pojavili hepatocelularni adenomi in folikularni adenomi ščitnice pri > 2-kratnem dnevnem odmerku za človeka (90 mg) glede na sistemsko izpostavitve pri dnevnem odmerjanju približno dve leti. Hepatocelularni adenomi in folikularni adenomi ščitnice, ki so jih opazili pri podganah, so posledica za podgane specifičnega mehanizma, povezanega z jetrno indukcijo encimov CYP. Ni se pokazalo, da bi etorikoksib pri ljudeh induciral jetrne encime CYP3A.

Pri podganah se je toksičnost za prebavila povečala z odmerkom in časom izpostavitve. V 14-tedenski raziskavi toksičnosti je etorikoksib povzročil razjede v prebavilih pri izpostavitvah, večjih od tistih pri človeku pri terapevtskem odmerku. V 53- in 106-tedenskih raziskavah toksičnosti so razjede v prebavilih opazili tudi pri izpostavitvah, ki so bile primerljive s tistimi pri človeku pri terapevtskem odmerku. Pri psih so nenormalnosti ledvic in prebavil opazili pri velikih izpostavitvah.

Etorikoksib ni deloval teratogeno v raziskavah reproduktivne toksičnosti pri podganah, ki so dobivale odmerek 15 mg/kg/dan (kar predstavlja glede na sistemsko izpostavitve približno 1,5-kratni priporočeni dnevni odmerek pri človeku (90 mg)). Pri kuncih niso opazili nobenih z zdravljenjem povezanih zunanjih ali skeletnih malformacij ploda. Pri kuncih, ki so dobivali etorikoksib, so opazili majhno od odmerka neodvisno pojavnost kardiovaskularnih malformacij. Povezava z zdravljenjem ni bila dokazana. Pri podganah in kuncih niso ugotovili vpliva na zarodek/plod pri sistemski izpostavitvi, enaki ali manjši od priporočenega dnevnega odmerka pri človeku (90 mg). Vendar pa se je preživetje zarodka/ploda zmanjšalo pri izpostavitvi, enaki ali večji od 1,5-kratne izpostavitve pri človeku (glejte 4.3 in 4.6).

Etorikoksib se izloča v materino mleko podgan v koncentracijah, ki so približno dvakratnik koncentracij v plazmi. Mladičem samic, ki so v obdobju dojenja dobivale etorikoksib, se je zaradi izpostavitve mleku zmanjšala njihova telesna teža.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro: kalcijev hidrogenfosfat (brezvoden), premrežen natrijev karmelozat, magnezijev stearat, mikrokristalna celuloza.

Obloga tablete: karnauba vosek, laktoza monohidrat, hipromeloza, titanov dioksid (E 171), gliceriltriacetat. 60 mg in 120 mg tablete vsebujejo še indigo karmin (E 132) in rumeni železov oksid (E 172).

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Plastenke: Vsebnik shranjujte tesno zaprt.

Pretisni omoti: Shranjujte v originalni ovojnini.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Aluminij/aluminij pretisni omoti v škatlah, ki vsebujejo 2, 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 98 ali 100 tablet.

Aluminij/aluminij pretisni omoti (enoodemrni) v škatlah po 50 ali 100 tablet.

Bele, okrogle HDPE plastenke z belim polipropilenskim zamaškom s 30 ali 90 tabletami.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Navodila za uporabo in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Šmartinska cesta 140
1000 Ljubljana
Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

60 mg:
zloženke po 7 tablet: 5363-I-646/02
zloženke po 14 tablet: 5363-I-647/02
zloženke po 28 tablet: 5363-I-648/02
90 mg:

zloženske po 7 tablet: 5363-I-649/02
zloženske po 14 tablet: 5363-I-650/02
zloženske po 28 tablet: 5363-I-651/02
120 mg:
zloženske po 7 tablet: 5363-I-652/02
zloženske po 14 tablet: 5363-I-653/02
zloženske po 28 tablet: 5363-I-654/02

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

20.11.2002

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

DODATEK IV
POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Nadaljnji ukrepi imetnika dovoljenja za promet z zdravilom

Glede na zahteve CHMP-ja se je imetnik dovoljenja za promet strinjal, da bo izvedel nadaljnje ukrepe kot so navedeni spodaj

Področje	Opis
Klinični vidik 1	Imetnik dovoljenja za promet se zavezuje, da bo obvestil CHMP o izidu študij MEDAL in EDGE II o kardiovaskularni in gastrointestinalni varnosti po njenem zaključku in ustrezno predložil potrebne posodobljene podatke.
Klinični vidik 2	Da bo v GPRD (General Practice Research Database) še naprej spremljal izpostavljenost bolnikov etorikoksibu ter ocenil možen prispevek opazovalne/ih študije/ij. Da bo CHMP-ju predložil opisni protokol študije.
Klinični vidik 3	Nadaljnje revizije SPC-ja se nemudoma sporočijo poklicnim zdravstvenim delavcem (Health Care Professionals, HCP) in se takoj vnesejo v vse tiskano gradivo in objave na spletnih straneh.
Klinični vidik 4	Da bo izvedel svoj načrt o obvladovanju tveganj, kot ga je sporočil CHMP-ju na sestanku maja 2005 in kot je opisan v odgovoru na poročilo o oceni z dne 10. maja 2005.