

PIELIKUMS I

**ZĀĻU NOSAUKUMI, ZĀĻU FORMAS, STIPRUMI, IEVADĪŠANAS VEIDS UN
REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS DALĪBVALSTĪ UN NORVĒGIJĀ UN
ISLANDĒ**

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas Apliecības Īpašnieks</u>	<u>Izgudrotais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Ievadīšanas veids</u>
Austrija	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Austrija	Arcoxia	60mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Austrija	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Austrija	Arcoxia	90mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Austrija	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Austrija	Arcoxia	120mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Austrija	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Austrija	Auxib	60mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Austrija	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Austrija	Auxib	90mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Austrija	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Austrija	Auxib	120mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas Apliecības Īpašnieks</u>	<u>Izgudrotais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Ievadīšanas veids</u>
Beļģija	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Beļģija	Arcoxia	60 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Beļģija	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Beļģija	Arcoxia	90 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Beļģija	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Beļģija	Arcoxia	120 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Beļģija	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Beļģija	Ranaxox	60 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Beļģija	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Beļģija	Ranaxox	90 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Beļģija	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Beļģija	Ranaxox	120 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas Apliecības Īpašnieks</u>	<u>Izgudrotais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Ievadīšanas veids</u>
Kipra	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nīderlande	Arcoxia	60 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Kipra	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nīderlande	Arcoxia	90 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Kipra	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nīderlande	Arcoxia	120 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Čehijas Republika	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nīderlande	Arcoxia	60 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Čehijas Republika	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nīderlande	Arcoxia	90 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas Apliecības Īpašnieks</u>	<u>Izgudrotais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Ievadīšanas veids</u>
Čehijas Republika	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nīderlande	Arcoxia	120 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Dānija	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nīderlande	Arcoxia	60 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Dānija	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nīderlande	Arcoxia	90 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Dānija	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nīderlande	Arcoxia	120 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Igaunija	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Igaunija	Arcoxia	60 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas Apliecības Īpašnieks</u>	<u>Izgudrotais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Ievadīšanas veids</u>
Igaunija	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Igaunija	Arcoxia	90 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Igaunija	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Igaunija	Arcoxia	120 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Somija	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nīderlande	Arcoxia	60mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Somija	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nīderlande	Arcoxia	90mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Somija	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nīderlande	Arcoxia	120mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas Apliecības Īpašnieks</u>	<u>Izgudrotais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Ievadīšanas veids</u>
Somija	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nīderlande	Turox	60mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Somija	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nīderlande	Turox	90mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Somija	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nīderlande	Turox	120mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Vācija	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Vācija	Etoricoxib MSD	120 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Vācija	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Vācija	Etoricoxib MSD	90 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas Apliecības Īpašnieks</u>	<u>Izgudrotais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Ievadīšanas veids</u>
Vācija	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Vācija	Etoricoxib MSD	60 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Vācija	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Vācija	Auxib	120 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Vācija	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Vācija	Auxib	90 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Vācija	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Vācija	Auxib	60 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Vācija	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Vācija	Arcoxia	120 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Vācija	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Vācija	Arcoxia	90 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas Apliecības Īpašnieks</u>	<u>Izgudrotais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Ievadīšanas veids</u>
Vācija	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Vācija	Arcoxia	60 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Grieķija	Vianex S.A Tatoiou Street 18 Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Athens Grieķija	Arcoxia	60mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Grieķija	Vianex S.A Tatoiou Street 18 Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Athens Grieķija	Arcoxia	90mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Grieķija	Vianex S.A Tatoiou Street 18 Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Athens Grieķija	Arcoxia	120mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas Apliecības Īpašnieks</u>	<u>Izgudrotais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Ievadīšanas veids</u>
Grieķija	Vianex S.A Tatoiou Street 18 Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Athens Grieķija	Turox	60mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Grieķija	Vianex S.A Tatoiou Street 18 Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Athens Grieķija	Turox	90mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Grieķija	Vianex S.A Tatoiou Street 18 Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Athens Grieķija	Turox	120mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Ungārija	MSD Hungary Ltd. Alkotás utca 50 H-1123 Budapest Ungārija	Arcoxia	60 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Ungārija	MSD Hungary Ltd. Alkotás utca 50 H-1123 Budapest Ungārija	Arcoxia	90 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas Apliecības Īpašnieks</u>	<u>Izgudrotais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Ievadīšanas veids</u>
Ungārija	MSD Hungary Ltd. Alkotás utca 50 H-1123 Budapest Ungārija	Arcoxia	120 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Islande	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nīderlande	Arcoxia	60 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Islande	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nīderlande	Arcoxia	90 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Islande	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nīderlande	Arcoxia	120 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Īrija	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Lielbritānija	Arcoxia	60 mg	Tabletes	Iekšķīgai lietošanai

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas Apliecības Īpašnieks</u>	<u>Izgudrotais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Ievadīšanas veids</u>
Īrija	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Lielbritānija	Arcoxia	90 mg	Tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Īrija	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Lielbritānija	Arcoxia	120 mg	Tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Itālija	Merck Sharp E Dohme Italia S.p.A Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Itālija	Arcoxia	60mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Itālija	Merck Sharp E Dohme Italia S.p.A Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Itālija	Arcoxia	90mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Itālija	Merck Sharp E Dohme Italia S.p.A Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Itālija	Arcoxia	120mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Itālija	Istituto Gentili S.p.A. Via Benedetto Croce, 37 I-56125 Pisa Itālija	Algix	60mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas Apliecības Īpašnieks</u>	<u>Izgudrotais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Ievadīšanas veids</u>
Itālija	Istituto Gentili S.p.A. Via Benedetto Croce, 37 I-56125 Pisa Itālija	Algix	90mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Itālija	Istituto Gentili S.p.A. Via Benedetto Croce, 37 I-56125 Pisa Itālija	Algix	120mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Itālija	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Itālija	Recoxib	60mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Itālija	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Itālija	Recoxib	90mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Itālija	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Itālija	Recoxib	120mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Itālija	Addenda Pharma S.r.l. Via dei Santi Pietro e Paolo, 30 00144 Roma Itālija	Tauxib	60mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas Apliecības Īpašnieks</u>	<u>Izgudrotais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Ievadīšanas veids</u>
Itālija	Addenda Pharma S.r.l. Via dei Santi Pietro e Paolo, 30 00144 Roma Itālija	Tauxib	90mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Itālija	Addenda Pharma S.r.l. Via dei Santi Pietro e Paolo, 30 00144 Roma Itālija	Tauxib	120mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Latvija	SIA "Merck Sharp & Dohme Latvija" Skanstes iela 13 LV-1013 Riga Latvija	Arcoxia	60 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Latvija	SIA "Merck Sharp & Dohme Latvija" Skanstes iela 13 LV-1013 Riga Latvija	Arcoxia	90 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Latvija	SIA "Merck Sharp & Dohme Latvija" Skanstes iela 13 LV-1013 Riga Latvija	Arcoxia	120mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Lietuva	Merck Sharp & Dohme UAB, Lithuania Geležinio Vilko 18A 01112 Vilnius Lietuva	Aroxia	60 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas Apliecības Īpašnieks</u>	<u>Izgudrotais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Ievadīšanas veids</u>
Lietuva	Merck Sharp & Dohme UAB, Lithuania Geležinio Vilko 18A 01112 Vilnius Lietuva	Aroxia	90 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Lietuva	Merck Sharp & Dohme UAB, Lithuania Geležinio Vilko 18A 01112 Vilnius Lietuva	Aroxia	120 mg	Apvalkotās tabletes t	Iekšķīgai lietošanai
Luksemburga	Merck Sharp&Dohme s.a. 1180, Chaussée de Waterloo B-1135 Bruxelles Beļģija	Aroxia	60 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Luksemburga	Merck Sharp&Dohme s.a. 1180, Chaussée de Waterloo B-1135 Bruxelles Beļģija	Aroxia	90 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Luksemburga	Merck Sharp&Dohme s.a. 1180, Chaussée de Waterloo B-1135 Bruxelles Beļģija	Aroxia	120 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Luksemburga	Merck Sharp&Dohme s.a. 1180, Chaussée de Waterloo B-1135 Bruxelles Beļģija	Ranacox	60 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas Apliecības Īpašnieks</u>	<u>Izgudrotais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Ievadīšanas veids</u>
Luksemburga	Merck Sharp&Dohme s.a. 1180, Chaussée de Waterloo B-1135 Bruxelles Beļģija	Ranaxox	90 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Luksemburga	Merck Sharp&Dohme s.a. 1180, Chaussée de Waterloo B-1135 Bruxelles Beļģija	Ranaxox	120mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Malta	Merck Sharp & Dohme Limited Hertfordshire Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Lielbritānija	Arcoxia	60mg	Tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Malta	Merck Sharp & Dohme Limited Hertfordshire Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Lielbritānija	Arcoxia	90mg	Tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Malta	Merck Sharp & Dohme Limited Hertfordshire Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Lielbritānija	Arcoxia	120mg	Tabletes	Iekšķīgai lietošanai

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas Apliecības Īpašnieks</u>	<u>Izgudrotais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Ievadīšanas veids</u>
Nīderlande	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nīderlande	Arcoxia	60 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Nīderlande	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nīderlande	Arcoxia	90 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Nīderlande	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nīderlande	Arcoxia	120 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Nīderlande	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nīderlande	Auxib	60 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Nīderlande	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nīderlande	Auxib	90 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas Apliecības Īpašnieks</u>	<u>Izgudrotais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Ievadīšanas veids</u>
Nīderlande	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nīderlande	Auxib	120 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Norvēģija	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nīderlande	Arcoxia	60 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Norvēģija	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nīderlande	Arcoxia	90 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Norvēģija	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nīderlande	Arcoxia	120 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Polija	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Puławska 303 02-785 Warszawa Polija	Arcoxia	60 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas Apliecības Īpašnieks</u>	<u>Izgudrotais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Ievadīšanas veids</u>
Polija	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Puławska 303 02-785 Warszawa Polija	Arcoxia	90 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Polija	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Puławska 303 02-785 Warszawa Polija	Arcoxia	120 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Portugāle	Merck Sharp & Dohme, Lda Quinta Da Fonte Edifício Vasco da Gama, n°19, Porto Salvo 2770-192 Paço d' Arcos Portugāle	Arcoxia	60 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Portugāle	Merck Sharp & Dohme, Lda Quinta Da Fonte Edifício Vasco da Gama, n°19, Porto Salvo 2770-192 Paço d' Arcos Portugāle	Arcoxia	90 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Portugāle	Merck Sharp & Dohme, Lda Quinta Da Fonte Edifício Vasco da Gama, n°19, Porto Salvo 2770-192 Paço d' Arcos Portugāle	Arcoxia	120 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas Apliecības Īpašnieks</u>	<u>Izgudrotais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Ievadīšanas veids</u>
Portugāle	Bial-Portela & Ca., S.A. Av. Da Siderurgia Nacional 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugāle	Exxiv	60 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Portugāle	Bial-Portela & Ca., S.A. Av. Da Siderurgia Nacional 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugāle	Exxiv	90 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Portugāle	Bial-Portela & Ca., S.A. Av. Da Siderurgia Nacional 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugāle	Exxiv	120 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Portugāle	Farmacox-Companhia Farmacêutica, Lda. Quinta Da Fonte Edifício Vasco da Gama, nº19, Porto Salvo 2770-192 Paço d' Arcos Portugāle	Turox	60 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Portugāle	Farmacox-Companhia Farmacêutica, Lda. Quinta Da Fonte Edifício Vasco da Gama, nº19, Porto Salvo 2770-192 Paço d' Arcos Portugāle	Turox	90 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas Apliecības Īpašnieks</u>	<u>Izgudrotais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Ievadīšanas veids</u>
Portugāle	Farmacox-Companhia Farmacêutica, Lda. Quinta Da Fonte Edifício Vasco da Gama, n°19, Porto Salvo 2770-192 Paço d'Arcos Portugāle	Turox	120 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Slovākija	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nīderlande	Arcoxia	60 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Slovākija	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nīderlande	Arcoxia	90 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Slovākija	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nīderlande	Arcoxia	120 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Slovēnija	Merck sharp & Dohme Ltd. Šmartinska cesta 140 SI-1000 Ljubljana Slovēnija	Arcoxia	60 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas Apliecības Īpašnieks</u>	<u>Izgudrotais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Ievadīšanas veids</u>
Slovēnija	Merck sharp & Dohme Ltd. Šmartinska cesta 140 SI-1000 Ljubljana Slovēnija	Arcoxia	90 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Slovēnija	Merck sharp & Dohme Ltd. Šmartinska cesta 140 SI-1000 Ljubljana Slovēnija	Arcoxia	120 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Spānija	Merck Sharp & Dohme de España S.A. Josefa Valcárcel 38 Madrid 28027 Spānija	Arcoxia	60mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Spānija	Merck Sharp & Dohme de España S.A. Josefa Valcárcel 38 Madrid 28027 Spānija	Arcoxia	90mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Spānija	Merck Sharp & Dohme de España S.A. Josefa Valcárcel 38 Madrid 28027 Spānija	Arcoxia	120mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Spānija	Laboratorios Abelló S.A. Josefa Valcárcel 38 Madrid 28027 Spānija	Exxiv	60mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas Apliecības Īpašnieks</u>	<u>Izgudrotais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Ievadīšanas veids</u>
Spānija	Laboratorios Abelló S.A. Josefa Valcárcel 38 Madrid 28027 Spānija	Exxiv	90mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Spānija	Laboratorios Abelló S.A. Josefa Valcárcel 38 Madrid 28027 Spānija	Exxiv	120mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Zviedrija	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nīderlande	Arcoxia	60 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Zviedrija	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nīderlande	Arcoxia	90 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Zviedrija	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nīderlande	Arcoxia	120 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas Apliecības Īpašnieks</u>	<u>Izgudrotais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Ievadīšanas veids</u>
Zviedrija	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nīderlande	Turox	60 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Zviedrija	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nīderlande	Turox	90 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Zviedrija	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nīderlande	Turox	120 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Lielbritānija	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Lielbritānija	Arcoxia	60 mg	Tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Lielbritānija	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Lielbritānija	Arcoxia	90 mg	Tabletes	Iekšķīgai lietošanai

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas Apliecības Īpašnieks</u>	<u>Izgudrotais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Ievadīšanas veids</u>
Lielbritānija	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Lielbritānija	Arcoxia	120 mg	Tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Lielbritānija	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Lielbritānija	Auxib	60 mg	Tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Lielbritānija	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Lielbritānija	Auxib	90 mg	Tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Lielbritānija	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Lielbritānija	Auxib	120 mg	Tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Lielbritānija	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Lielbritānija	Exxiv	60 mg	Tabletes	Iekšķīgai lietošanai

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas Apliecības Īpašnieks</u>	<u>Izgudrotais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Ievadīšanas veids</u>
Lielbritānija	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Lielbritānija	Exxiv	90 mg	Tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Lielbritānija	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Lielbritānija	Exxiv	120 mg	Tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Lielbritānija	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Lielbritānija	Turox	60 mg	Tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Lielbritānija	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Lielbritānija	Turox	90 mg	Tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Lielbritānija	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Lielbritānija	Turox	120 mg	Tabletes	Iekšķīgai lietošanai

II PIELIKUMS

**ZINĀTNISKIE SLĒDZIENI UN PAMATOJUMS ZĀĻU APRAKSTA IZMAIŅĀM, KO
IESNIEGUSI EIROPAS ZĀĻU AĢENTŪRA (EMA)**

ZINĀTNISKIE SLĒDZIENI PAR GROZĪJUMIEM REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBĀ

2004. gada septembrī *rofecoxib* (selektīva *COX-2*inhibitora) reģistrācijas apliecības īpašnieks informēja *EMEA* par to, ka jaunie *rofecoxib* klīniskā pētījuma (*APPROVe*) dati trombotisku kardiovaskulāro notikumu risku. Šo datu ietekmē apliecības īpašnieks 2004. gada 30. septembrī atsauc *Vioxx (rofecoxib)* no tirgus visā pasaulē un ierosināja jautājumu par citu *COX-2*inhibitoru kardiovaskulāro drošību.

Pēc diskusijām Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejas (*CHMP*) 2004. gada oktobra plenārsēdē, Eiropas Komisija ieteica šo sabiedrības veselības problēmu pārskatīt no visiem kardiovaskulārā nekaitīguma aspektiem, ieskaitot trombu veidošanās gadījumus un sirds un nieru parādības, saskaņā ar Kopienas pārskatīšanas (*Community referrals*) noteikumiem, kas izklāstīti direktīvas 2001/83/EK 31. pantā ar papildinājumiem attiecībā uz necentralizēti reģistrētām zālēm, kas satur *celecoxib*, *etoricoxib* un *lumiracoxib*, un veikt pārskatīšanas procedūru saskaņā ar Padomes Regulas (EEK) Nr. 2309/93 18. panta noteikumiem ar papildinājumiem centralizēti reģistrētās zāles, kas satur *celecoxib (Onsenal)*, *parecoxib (Dynastat/Rayzon)* un *valdecoxib (Bextra/Valdyn)*; pārskatīšanas procedūra sākās 2004. gada novembrī.

CHMP 2005. gada februāra sēdes laikā notika diskusijas par kardiovaskulāro drošību. *CHMP* vienojās par to, ka no kardiovaskulārā nekaitīguma viedokļa ir nepieciešams steidzams drošības ierobežojums (*USR*), lai zāļu aprakstā ieviestu jaunas kontrindikācijas un pastiprinātu brīdinājumus un informāciju par blakusparādībām. Darbs pie *USR* tika uzsākts 2005. gada 16. februārī un pabeigts 2005. gada 17. februārī.

2005. gada 7. aprīlī Zāļu un pārtikas pārvalde (*FDA*) un *EMEA* pieprasīja *Pfizer* brīvprātīgi atsaukt *Bextra (valdecoxib)* no tirgus, un *Pfizer* piekrita apturēt *Bextra* pārdošanu un tirdzniecības aktivitātes visā pasaulē, kamēr notiek tālāka riska/ieguvuma apspriešana (nopietno ādas reakciju dēļ).

2005. gada 20. aprīlī, jautājuma mutiskas izskatīšanas laikā, *Pfizer* iesniedza datus par *valdecoxib* izraisītām nopietnām ādas reakcijām.

Pēc Eiropas Komisijas pieprasījuma, notika paplašināta pārskatāmās klases izvērtēšana, papildus kardiovaskulārās drošības aspektiem iekļaujot arī nopietnas ādas reakcijas.

Laika posmā no 2004. gada novembra līdz 2005. gada jūnijam (2005. gada 18. janvārī un 15. februārī) reģistrācijas apliecības īpašnieks sniedza *CHMP* mutiskus ziņojumus par *etoricoxib* kardiovaskulāro un dermatoloģisko drošību.

2005. gada 23. jūnijā *CHMP* secināja, ka,

▪ novērtējot:

- jaunos datus, kas iegūti par *rofecoxib APPROVe* klīniskajā pētījumā, kurā atklājās trombotisko kardiovaskulāro notikumu risks,
- datus par *celecoxib*, kas iegūti *APC* pētījumā un kas ļāva uzskatīt, ka nopietnas kardiovaskulārās parādības ir atkarīgas no devas,
- datus par *valdecoxib* un *parecoxib*, kas iegūti *CABG* (koronāro artēriju šunta) un *CABG II* pētījumos, kuros novēroja paaugstinātu trombembolijas gadījumu skaitu *parecoxib/valdecoxib* lietotāju grupā, salīdzinot ar grupu, kurā pacienti saņēma placebo,
- datus par *etoricoxib*, kas iegūti *EDGE* pētījumā un apvienotajās citu pētījumu analizēs, kas norādīja uz saistību ar trombu veidošanās risku, kas augstāks nekā naproksēnam,
- datus par *lumiracoxib* pētījumā *Target*, kas norādīja uz nelielu trombotisko gadījumu (sevišķi miokarda infarkta) skaita palielināšanos, salīdzinot ar naproksēnu,

var konstatēt, ka visi pieejamie dati norāda uz paaugstinātu nelabvēlīgu kardiovaskulāro blakusparādību risku *COX-2* inhibitoru klasei, un apstiprināja, ka pastāv saistība starp zāļu lietošanas ilgumu un devu un kardiovaskulāro reakciju iespējamību.

- Izvērtējot datus par nopietnām ādas reakcijām, secināja, ka *etoricoxib* ir salīdzinoši reti saistīts ar nopietnām ādas reakcijām. Tomēr, pašreizējās aplēses balstās uz ierobežotiem datiem, tāpat nav zināms tas, cik daudzi gadījumi netiek atbilstoši ziņoti.

CHMP apstiprināja izmaiņas zāļu aprakstā (*Product Information*), kas jau 2005. gada maijā bija ietvertas II tipa izmaiņās un bija saskaņā ar februārī pieņemtajiem steidzamajiem drošības ierobežojumiem (*USR*), kā arī pieprasīja veikt papildus izmaiņas.

Izmaiņas zāļu aprakstā attiecībā uz kardiovaskulāro sistēmu var apkopot šādi:

- Pievienots apgalvojums par to, ka lēmumam par selektīvā *COX-2* inhibitora izrakstīšanu konkrētajam pacientam ir jāizriet no konkrētā pacienta kopējā riska izvērtējuma.
- Pievienots apgalvojums par to, ka, izrakstot medikamentu, jāizmanto mazākā iespējamā deva īsāko iespējamo laika periodu, kā arī tas, ka nepieciešamība pēc atsāpinošajiem līdzekļiem ir bieži jāpārbauda.
- Pievienotas kontrindikācijas: „*Konstatēta išēmiskā sirds slimība un/vai cerebrovaskulāra slimība*” un „*Perifēro artēriju slimība*”.
- Pievienots brīdinājums par atklājumiem klīniskajos pētījumos, kas liek domāt par iespējamo selektīvo *COX-2* inhibitoru saistību ar trombotisku notikumu (īpaši MI un insulta) risku, salīdzinājumā ar placebo un citiem nesteroidajiem pretiekaisuma līdzekļiem.
- Pievienots brīdinājums pacientiem ar sirds slimību riska faktoriem, piemēram, hipertensiju, hiperlipidēmiju (augsts holesterīna līmenis), diabētu un smēķētājiem.
- Pievienots brīdinājums zāļu izrakstītājiem par nepieciešamību apsvērt iespēju pārtraukt terapiju, ja tās laikā pacientam pasliktinās kādas minēto orgānu sistēmas darbība.
- Pievienots brīdinājums zāļu izrakstītājiem par hipertensiju un asinsspiediena kontroli *etoricoxib* lietošanas laikā. Ja asinsspiediens ievērojami paaugstinās, jāapsver citas terapijas iespējas.
- Pievienots brīdinājums zāļu izrakstītājiem ievērot piesardzību, izrakstot nesteroidos pretiekaisuma līdzekļus kombinācijā ar AKE inhibitoriem vai angiotenzīna II receptoru blokatoriem.

Izmaiņas zāļu aprakstā saistībā ar nopietnām nevēlamām ādas reakcijām (*SCAR*) var apkopot šādi:

- Pievienots brīdinājums, ka ādas reakcijas, vairumā gadījumu, parādās pirmajā ārstēšanas mēnesī.
- Pievienots brīdinājums pacientiem, kuriem agrāk bijusi jebkāda alerģija pret zālēm.
- Pastiprināts brīdinājums ar uzsvāru uz to, ka, lietojot *COX-2* inhibitorus, ir bijuši smagu ādas reakciju gadījumi ar letālām sekām.
- Sīkāk aprakstītas pirmās ādas reakciju pazīmes, kuru dēļ ir jāpārtrauc ārstēšana.

PAMATOJUMS GROZĪJUMIEM REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBĀ

CHMP:

- uzskata, ka ieguvuma/riska attiecība *etoricoxib* saturošajām zālēm saskaņotajās indikācijās saglabājas labvēlīga un reģistrācijas apliecībām ir jāpaliek spēkā, ieviešot izmaiņas zāļu aprakstos (pievienoti CHMP slēdziena III pielikumā),
- nolēma, ka nepārtraukti un rūpīgi jāmonitorē un jāizvērtē kardiovaskulārās drošības un nopietno ādas reakciju iespēja;
- iesaka turpināt *etoricoxib* drošības pētījumus.

PIELIKUMS III

ZĀĻU APRAKSTS

Piezīme: Šis SPC tika pievienots kā Komisijas direktīvas pielikums atsaucei uz 31 pantu attiecībā uz etorikoksiba saturošām zālēm. Tolaik šis teksts bija spēkā.

Pēc Komisijas lēmuma dalībvalstu kompetentās iestādes atjauninās produkta informāciju pēc vajadzības. Tādēļ šim SPC nav obligāti jāatspoguļo pašreizējais teksts.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

< IZGUDROTAIS NOSAUKUMS > 60 mg tabletes
< IZGUDROTAIS NOSAUKUMS > 90 mg tabletes
< IZGUDROTAIS NOSAUKUMS > 120 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 60, 90 vai 120 mg etorikoksiba (*Etoricoxib*).
Palīgvielas skatīt apakšpunktu 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Tabletes.

60 mg tabletes: Zaļas, ābola formas, bikonveksas tabletes < ar iespiestu uzrakstu „447” vienā pusē un „MSD” otrā pusē >.

90 mg tabletes: Baltas, ābola formas, bikonveksas tabletes < ar iespiestu uzrakstu „454” vienā pusē un „MSD” otrā pusē >.

120 mg tabletes: Gaiši zaļas, ābola formas, bikonveksas tabletes < ar iespiestu uzrakstu „541” vienā pusē un „MSD” otrā pusē >.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Osteoartrīta (OA), reimatoīdā artrīta (RA) simptomu atvieglošanai un sāpju un iekaisuma simptomu novēršanai akūta podagras artrīta gadījumā.

Lēmums par selektīvo COX-2 inhibitoru ordinēšanu jāpieņem, izvērtējot vispārējo risku katram pacientam individuāli (skatīt 4.3, 4.4).

4.2 Devas un lietošanas veids

< IZGUDROTAIS NOSAUKUMS > jālieto perorāli un to var lietot ar vai bez pārtikas produktiem. Ja < IZGUDROTAIS NOSAUKUMS > lieto bez pārtikas produktiem, iedarbību var novērot ātrāk. Tas jāņem vērā, ja nepieciešams ātri novērst simptomus.

Osteoartrīts

Ieteicamā deva ir 60 mg vienreiz dienā.

Reimatoīdais artrīts

Ieteicamā deva ir 90 mg vienreiz dienā.

Akūts podagras artrīts

Ieteicamā deva ir 120 mg vienreiz dienā. Etorikoksibu pa 120 mg drīkst lietot tikai akūtas simptomātikas periodā. Klīniskos pētījumos akūta podagras artrīta gadījumā etorikoksibs tika lietots 8 dienas.

Nav pierādīts, ka devas, kas lielāks par konkrētai indikācijai rekomendētajām, būtu efektīvākas, vai pētījumi lielākām devām nav veikti. Tādēļ katrai indikācijai norādīta maksimālā ieteicamā deva:

Deva OA gadījumā nedrīkst pārsniegt 60 mg dienā.
Deva RA gadījumā nedrīkst pārsniegt 90 mg dienā.
Deva akūta podagras artrīta gadījumā nedrīkst pārsniegt 120 mg dienā, terapija nedrīkst būt ilgāka par 8 dienām.

Tā kā etorikoksiba kardiovaskulārais risks var palielināties, pieaugot devai un iedarbības laikam, terapijas laikam jābūt pēc iespējas īsākam un jālieto mazākā efektīvā deva. Pacienti, īpaši ar osteoartrītu, periodiski jāizvērtē simptomu novēršanas nepieciešamība un atbildes reakcija uz terapiju (skatīt apakšpunktus 4.3, 4.4, 4.8 un 5.1).

Gados vecāki pacienti: Gados vecākiem pacientiem deva nav jāpiemēro.

Aknu mazspēja: Pacienti ar viegliem aknu funkcijas traucējumiem (5-6 punkti pēc *Child-Pugh* skalas) nedrīkst pārsniegt devu 60 mg vienreiz dienā. Pacienti ar vidēji smagiem aknu funkcijas traucējumiem (7-9 punkti pēc *Child-Pugh* skalas) nedrīkst pārsniegt devu 60 mg **katru otro dienu**.

Ir ierobežota klīniskā pieredze par lietošanu pacientiem ar vidēji smagiem aknu funkcijas traucējumiem, tādēļ šajos gadījumos jāievēro piesardzība. Nav klīniskas pieredzes par lietošanu pacientiem ar smagiem aknu funkcijas traucējumiem (≥ 10 punkti pēc *Child-Pugh* skalas), tādēļ šiem pacientiem zāļu lietošana ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktus 4.3, 4.4 un 5.2).

Nieru mazspēja: Deva nav jāpiemēro pacientiem ar kreatinīna klīrensu ≥ 30 ml/min (skatīt apakšpunktu 5.2). Pacienti ar kreatinīna klīrensu < 30 ml/min etorikoksiba lietošana ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktus 4.3 un 4.4).

Lietošana bērniem: Etorikoksibs ir kontrindicēts bērniem un pusaudžiem līdz 16 gadu vecumam.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām (skatīt apakšpunktu 6.1).

Aktīva peptiskā čūla vai kuņģa-zarnu (KZ) trakta asiņošana.

Pacienti, kuriem iepriekš pēc acetilsalicilskābes vai nesteroidiālo pretiekaisuma līdzekļu (*nonsteroidal anti-inflammatory drug-NSAID*), tai skaitā COX-2 (ciklooksigenāzes-2) inhibitoru, lietošanas novēroja bronhospazmu, akūtu rinītu, deguna polipus, angioneirotisko tūsku, nātreni vai alerģiska tipa reakcijas.

Grūtniecības un laktācijas periods (skatīt apakšpunktus 4.6 un 5.3).

Smagi aknu funkcijas traucējumi (seruma albumīni < 25 g/l vai *Child-Pugh* rādītājs ≥ 10).

Kreatinīna klīrenss < 30 ml/min.

Bērniem un pusaudžiem līdz 16 gadu vecumam.

Zarnu iekaisums.

Sastrēguma sirds mazspēja (NYHA II-IV)

Hipertensijas pacientiem, kuriem nevar pienācīgi kontrolēt asinsspiedienu.

Zināma sirds išēmiskā slimība, perifēro artēriju slimība un/vai cerebrovaskulārā slimība.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ietekme uz kuņģa un zarnu traktu

Pacientiem, kuri lietoja etorikoksibu, novēroja komplikācijas kuņģa un zarnu trakta augšējā daļā [perforācijas, čūlas un asiņošanas (PČA)], dažas no tām beidzās letāli.

Jāievēro piesardzība, ja ordinē pacientiem ar lielāko iespējamo NSAID izraisīto kuņģa un zarnu trakta bojājumu risku: gados veciem pacientiem, pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto citus NSAID vai acetilsalicilskābi, vai pacientiem ar tādām kuņģa un zarnu trakta slimībām anamnēzē kā čūla un KZ trakta asiņošana.

Ir paaugstināts kuņģa un zarnu trakta nevēlamo blakusparādību papildu risks (kuņģa un zarnu trakta čūla vai citas kuņģa un zarnu trakta komplikācijas), ja vienlaicīgi ar etorikoksibu tiek lietota acetilsalicilskābe (pat mazās devās). Ilgtermiņa klīniskajos pētījumos, salīdzinot selektīvos COX-2 inhibitorus + acetilsalicilskābi ar NSAID + acetilsalicilskābi, nav konstatētas būtiskas atšķirības KZ trakta drošības ziņā (skatīt apakšpunktu 5.1).

Ietekme uz kardiovaskulāro sistēmu

Klīniskie pētījumi liecina, ka selektīvo COX-2 inhibitoru grupas zālēm, salīdzinot ar placebo un dažiem NSAID, var būt trombožu risks (īpaši MI un insulta). Tā kā etorikoksiba kardiovaskulārais risks var palielināties, pieaugot devai un iedarbības laikam, terapijas laikam jābūt pēc iespējas īsākam un jālieto mazākā efektīvā deva. Pacientiem, īpaši ar osteoartrītu, periodiski jāizvērtē simptomu novēršanas nepieciešamība un atbildes reakcija uz terapiju (skatīt apakšpunktus 4.2, 4.3, 4.8 un 5.1).

Pacientiem ar nozīmīgiem kardiovaskulāriem riska faktoriem (piem., hipertensija, hiperlipidēmija, cukura diabēts, smēķēšana) etorikoksibu var ordinēt tikai pēc rūpīgas apsvēršanas (skatīt apakšpunktu 5.1).

COX-2 selektīvie inhibitori nevar aizstāt acetilsalicilskābi kardiovaskulāro trombembolisko slimību profilaksei, jo tiem nav antitrombotisku iedarbības. Tādēļ antitrombotiskā terapija nav jāpārtrauc. (skatīt apakšpunktus 4.5 un 5.1).

Iedarbība uz nierēm

Nieru prostaglandīniem var būt kompensējoša nozīme nieru perfūzijas uzturēšanā. Tādēļ gadījumos, kad nieru perfūzija ir traucēta, etorikoksiba nozīmēšana var pazemināt prostaglandīnu veidošanos un līdz ar to arī nieru asinsplūsmu, tādējādi pasliktinot nieru funkciju. Vislielākais šādas reakcijas risks ir tiem pacientiem, kuriem jau iepriekš ir ievērojami traucēta nieru funkcija, nekompensēta sirds mazspēja vai ciroze. Šādiem pacientiem ir jāapsver nieru funkcijas monitorēšana.

Šķidrums aizture, tūska un hipertensija

Tāpat kā visām zālēm, kas inhibē prostaglandīnu sintēzi, arī pacientiem, kuri lietoja etorikoksibu, varēja novērot šķidrums aizturi, tūsku un hipertensiju. Jāievēro piesardzība pacientiem ar sirds mazspēju anamnēzē, kreisā kambara disfunkciju vai hipertensiju, un pacientiem ar jebkādas izcelsmes tūsku. Ja šādiem pacientiem klīniskie simptomi liecina par stāvokļa pasliktināšanos, jāveic attiecīgas pasākumi, tai skaitā etorikoksiba lietošanas pārtraukšana.

Etorikoksibs, īpaši lielākās devās, biežāk var izraisīt hipertensiju un tā var būt smagāka, salīdzinot ar dažiem citiem NSAID un selektīvajiem COX-2 inhibitoriem. Tādēļ īpaša uzmanība etorikoksiba terapijas laikā jāpievērš asinsspiediena mērījumiem. Ja asinsspiediens būtiski paaugstinās, jālemj par alternatīvas terapijas iespēju.

Iedarbība uz aknām

Alanīna aminotransferāzes (AlAT) un/vai aspartāta aminotransferāzes (AsAT) paaugstināšanās (aptuveni trīs vai vairāk reizes virs normas augšējās robežas) ir aprakstīta aptuveni 1% pacientu, kuri klīniskos pētījumos tika ārstēti ar etorikoksibu 60 un 90 mg dienā aptuveni vienu gadu.

Pacienti ar simptomiem un/vai pazīmēm, kas liecina par aknu disfunkciju, vai kuriem ir konstatēta aknu funkciju rādītāju novirze no normas, jānovēro. Ja tiek konstatēta pastāvīga aknu funkciju rādītāju novirze no normas (trīs reizes virs normas augšējās robežas), etorikoksiba lietošana ir jāpārtrauc.

Vispārējie

Ja ārstēšanas laikā pacientam novēro jebkuras augstāk minētās orgānu sistēmas funkcijas pasliktināšanos, tad attiecīgi jārīkojas un jāapsver iespēja pārtraukt etorikoksiba terapiju. Jāveic attiecīga medicīniska novērošana, ja etorikoksibu ordinē gados vecākiem pacientiem un pacientiem ar nieru, aknu vai sirds funkcijas traucējumiem.

Jāievēro piesardzība, kad terapija ar etorikoksibu tiek uzsākta pacientiem ar ievērojamu dehidratāciju. Pirms terapijas ar etorikoksibu uzsākšanas ieteicams pacientus rehidratēt.

Pēc mārketinga novērošanas periodā saistībā ar NSAID un dažu selektīvo COX-2 inhibitoru lietošanu ļoti reti ir ziņots par nopietnām ādas reakcijām, tai skaitā eksfoliatīvo dermatītu, Stīvensa-Džonsona sindromu un toksisko epidermas nekrozi, dažas no tām bijušas letālas (skatīt apakšpunktu 4.8). Paaugstinātu šo reakciju risku pacientiem parasti novēro terapijas kursa sākumā, kad lielākajā daļā gadījumu reakcijas sākās terapijas pirmajā mēnesī. Ir ticis ziņots par nopietnām paaugstinātas jutības reakcijām (tādām kā anafilaksi un angioneirotisko tūsku) pacientiem, kuri lietoja etorikoksibu (skatīt apakšpunktu 4.8). Dažu selektīvo COX-2 inhibitoru lietošana pacientiem ar jebkādu alerģiju pret zālēm anamnēzē bija saistīta ar paaugstinātu ādas reakciju risku. Etorikoksiba lietošana jāpārtrauc tiklīdz uz ādas parādās pirmie izsitumi, glotādas bojājumi vai jebkādas citas paaugstinātas jutības pazīmes.

Etorikoksibs var maskēt drudzi un citus iekaisuma simptomus.

Jāievēro piesardzība, ja etorikoksibu ordinē vienlaicīgi ar varfarīnu vai citiem perorālajiem antikoagulantiem (skatīt apakšpunktu 4.5).

Tāpat kā jebkuras zāles, kas inhibē ciklooksigenāzes/prostaglandīna sintēzi, arī etorikoksibu neiesaka lietot sievietēm, kuras plāno grūtniecību (skatīt apakšpunktus 4.6, 5.1 un 5.3).

< IZGUDROTAIS NOSAUKUMS > tabletes satur laktozi. Pacienti ar tādu retu iedzimtu problēmu kā galaktozes nepanesamība, Lappa laktozes deficīts vai glikozes-galaktozes malabsorbija šīs zāles lietot nedrīkst.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Farmakodinamiskā mijiedarbība

Perorālie antikoagulanti: Pacientiem, kuri bija stabilizēti ar ilgstošu varfarīna terapiju, etorikoksiba lietošana pa 120 mg dienā bija saistīta ar protrombīna laika starptautiskās normalizētās attiecības (INR, *international normalized ratio*) paaugstināšanos par apmēram 13%. Tādēļ pacientiem, kuri lieto antikoagulantus, uzsākot ārstēšanu ar etorikoksibu, īpaši pirmajās dienās, vai mainot etorikoksiba devas, jākontrolē protrombīna laika rādītāji (skatīt apakšpunktu 4.4).

Diurētikas, AKE inhibitori un angiotenzīna II antagonisti: NSAID var samazināt diurētiku un citu antihipertensīvo līdzekļu iedarbību. Dažiem pacientiem ar nieru funkcijas traucējumiem (piem., dehidratētiem pacientiem vai gados vecākiem pacientiem ar nieru funkcijas traucējumiem) vienlaicīga AKE inhibitoru vai angiotenzīna II antagonistu un vielu, kas inhibē ciklooksigenāzi, lietošana var izraisīt tālāku nieru funkcijas pasliktināšanos, tai skaitā iespējama akūta nieru mazspēja, kas parasti ir atgriezeniska. Šī mijiedarbība ir jāņem vērā pacientiem, kuri etorikoksibu lieto vienlaicīgi ar AKE inhibitoriem vai angiotenzīna II antagonistiem. Tādēļ šāda kombinācija jāordinē piesardzīgi, it īpaši gados vecākiem cilvēkiem. Pacienti jānodrošina ar pietiekamu šķidruma daudzumu un pēc vienlaicīgas terapijas uzsākšanas jākontrolē nieru funkcija, kas periodiski jāatkārto arī turpmāk.

Acetilsalicilskābe: Etorikoksibs pastāvīgā koncentrācijā pa 120 mg vienu reizi dienā neietekmē zemu devu acetilsalicilskābes (81 mg vienu reizi dienā) antiagreganta aktivitāti. Etorikoksibu var lietot kopā ar acetilsalicilskābes devām, kuras lieto kardiovaskulāro slimību profilaksei (mazu devu acetilsalicilskābe). Tomēr vienlaicīga mazu acetilsalicilskābes devu un etorikoksiba lietošana var

paaugstināt KZ trakta čūlu gadījumu skaitu vai citu komplikāciju risku, salīdzinot ar tikai etorikoksiba lietošanu. Neiesaka vienlaicīgi ordinēt etorikoksibu ar lielākām acetilsalicilskābes devām kā nepieciešams kardiovaskulāro slimību profilaksei vai citiem NSAID. (Skatīt apakšpunktus 5.1 un 4.4.)

Ciklosporīns un takrolīms: Lai gan nav pētīta mijiedarbība ar etorikoksibu, tomēr ciklosporīna un takrolīma vienlaicīga lietošana ar NSAID var palielināt ciklosporīna un takrolīma nefrotoksisko iedarbību. Ja etorikoksibu lieto vienlaicīgi ar kādu no šīm zālēm, jākontrolē nieru funkcija.

Farmakokinētiskā mijiedarbība

Etorikoksiba iedarbība uz citu zāļu farmakokinētiku

Litijs: NSAID samazina litija izdali caur nierēm un tādējādi palielina litija plazmas koncentrāciju. Ja nepieciešams, uzsākot zāļu vienlaicīgu lietošanu un pārtraucot lietot NSAID, rūpīgi jākontrolē litija koncentrācija asinīs un jāpiemēro litija deva.

Metotreksāts: Divos pētījumos novērtēja etorikoksiba iedarbību, ordinējot 60, 90 vai 120 mg vienu reizi dienā septiņas dienas, reimatoīdā artrīta pacientiem, kuri vienu reizi nedēļā lietoja metotreksāta devas no 7,5 līdz 20 mg. Etorikoksibs pa 60 un 90 mg neietekmēja metotreksāta plazmas koncentrāciju vai nieru klīrensu. Vienā pētījumā etorikoksiba pa 120 mg ietekmi nenovēroja, bet otrā pētījumā etorikoksibs pa 120 mg palielināja metotreksāta koncentrāciju plazmā par 28% un samazināja metotreksāta nieru klīrensu par 13%. Ja vienlaicīgi ordinē etorikoksibu un metotreksātu, iesaka kontrolēt metotreksāta izraisīto toksicitāti.

Perorālie kontracepcijas līdzekļi: 21 dienu lietojot vienlaicīgi < IZGUDROTAIS NOSAUKUMS > 60 mg un perorālos kontracepcijas līdzekļus, kas satur 35 µg etinilestradiola (EE) un 0,5 līdz 1 mg noretindrona, EE līdzsvara koncentrācijas AUC_{0-24st} palielinājās par 37%. Lietojot < IZGUDROTAIS NOSAUKUMS > 120 mg ar tiem pašiem perorālajiem kontracepcijas līdzekļiem, vai nu vienlaicīgi vai 12 stundu intervālu, paaugstinājās EE līdzsvara koncentrācijas AUC_{0-24st} par 50 līdz 60%. EE koncentrācijas pieaugums jāņem vērā, ja izvēlas perorālo kontracepcijas līdzekli, ko lieto vienlaicīgi ar etorikoksibu.

Hormonālā aizvītoājterapija: 28 dienas lietojot etorikoksibu 120 mg vienlaicīgi ar hormonālās aizvītoājterapijas līdzekļiem, kas satur konjugētos estrogēnus (0,625 mg PREMARINTM), palielinājās līdzsvara koncentrācijas AUC_{0-24st} nekonjugētajam estronam (41%), ekvilīnam (76%) un 17-β-estradiolam (22%). Nav pētīta ieteikto etorikoksiba ilgstošas lietošanas devu (60 un 90 mg) ietekme. Etorikoksiba 120 mg ietekme uz līdzsvara koncentrācijas AUC_{0-24st} šīm PREMARIN estrogēnu sastāvdaļām bija uz pusi mazāka kā tikai ar PREMARIN novērotā, un deva palielinājās no 0,625 līdz 1,25 mg. Šīs palielināšanās klīniskā nozīme nav zināma, un nav pētīta lielāku PREMARIN devu lietošana vienlaicīgi ar etorikoksibu. Jāņem vērā estrogēnu koncentrācijas pieaugums, ja izvēlas postmenopauzes terapiju, ko lieto kopā ar etorikoksibu, jo palielināta estrogēnu iedarbība var paaugstināt ar HAT saistīto nevēlamo blakusparādību risku.

Prednizons/prednizolons: Zāļu savstarpējās mijiedarbības pētījumos etorikoksibs klīniski nozīmīgi prednizona/prednizolona farmakokinētiku neietekmēja.

Digoksīns: Veseliem brīvprātīgajiem, ordinējot etorikoksibu pa 120 mg vienu reizi dienā 10 dienas, tas neietekmēja digoksīna līdzsvara stāvokļa AUC_{0-24st} vai elimināciju caur nierēm. Digoksīna C_{max} palielinājās par apmēram 33%. Lielākai daļai pacientu šī palielināšanās nav būtiska. Tomēr pacienti ar paaugstinātu digoksīna toksicitātes risku rūpīgi jānovēro, ja vienlaicīgi ordinē etorikoksibu un digoksīnu.

Etorikoksiba iedarbība uz zālēm, kas metabolizējas ar sulfotransferāzēm

Etorikoksibs ir cilvēka sulfotransferāzes aktivitātes inhibitors, īpaši SULT1E1, un to pierāda etinilestradiola koncentrācijas palielināšanās serumā. Tā kā pašreiz ir ierobežota pieredze par vairāku sulfotransferāžu iedarbību un to iedarbības klīniskā nozīme uz daudzām zālēm tiek novērtēta, jāievēro

piesardzība, ja etorikoksibu ordinē vienlaicīgi ar citām zālēm, kas galvenokārt metabolizējas ar cilvēka sulfotransferāzēm (piem., perorālais salbutamols un minoksidils).

Etorikoksiba iedarbība uz zālēm, kas metabolizējas ar CYP izoenzīmiem

Pamatojoties uz pētījumiem *in vitro* nav sagaidāms, ka etorikoksibs inhibēs citohromus P450 (CYP), 1A2, 2C19, 2D6, 2E1 vai 3A4. Pētījumos veseliem brīvprātīgajiem ordinējot 120 mg etorikoksiba dienā netika ietekmēta CYP3A4 aktivitāte, ko novērtēja ar eritromicīna elpas testu.

Citu zāļu ietekme uz etorikoksiba farmakokinētiku

Galvenais etorikoksiba metabolisma ceļš ir saistīts ar CYP enzīmiem. CYP3A4 uzrāda metabolismu veicinošu iedarbību uz etorikoksibu *in vivo*. *In vitro* pētījumi liecināja, ka arī CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 un CYP2C19 var katalizēt galveno metabolisma ceļu, bet nav veiktas kvantitatīvās analīzes *in vivo*.

Ketokonazols: Ketokonazols, spēcīgs CYP3A4 inhibitors, ordinēts veseliem brīvprātīgajiem devās pa 400 mg vienu reizi dienā 11 dienas, klīniski nozīmīgi etorikoksiba reizes devas 60 mg farmakokinētiku neietekmē (AUC palielinās par 43%).

Rifampicīns: Vienlaicīgi ordinējot etorikoksibu ar rifampicīnu, spēcīgu CYP enzīmu induktoru, par 65% samazinās etorikoksiba plazmas koncentrācija. Mijiedarbības rezultātā var atkārtoties slimības simptomi, ja etorikoksibu lieto vienlaicīgi ar rifampicīnu. Lai gan šī informācija varētu liecināt par etorikoksiba devas palielināšanas nepieciešamību, nav pētīta vienlaicīga rifampicīna un citu etorikoksiba devu lietošana kā norādīts konkrētai indikācijai, tādēļ to darīt neiesaka (skatīt apakšpunktu 4.2).

Antacīdie līdzekļi: Antacīdie līdzekļi etorikoksiba farmakokinētiku klīniski nozīmīgi neietekmē.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Grūtniecība

Sievietēm, kuras plāno grūtniecību, etorikoksibu, tāpat kā citus zināmos COX-2 inhibitorus, lietot neiesaka.

Nav pieejami klīniskie dati par etorikoksiba iedarbību grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem liecināja par reproduktīvo toksicitāti (skatīt apakšpunktu 5.3). Iespējamais risks grūtniecei nav zināms. Etorikoksibs, tāpat kā citas zāles, kas inhibē prostaglandīnu sintēzi, var izraisīt dzemdes atoniju un priekšlaicīgu *ductus arteriosus* slēgšanos trešajā trimestrī. Grūtniecības laikā etorikoksibs ir kontrindicēts (skatīt apakšpunktu 4.3). Ja sievietei ārstēšanas laikā iestājas grūtniecība, etorikoksiba lietošana jāpārtrauc.

Zīdīšana

Nav zināms vai etorikoksibs izdalās cilvēka pienā. Etorikoksibs izdalās žurku mātišu pienā. Sievietes, kuras lieto rofekoksibu, bērnu barot ar krūti nedrīkst.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi ar etorikoksibu, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr pacientiem, kuriem etorikoksiba lietošanas laikā var novērot reiboni, vertigo vai miegainību, jāizvairās vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Klīniskajos pētījumos etorikoksiba drošība tika novērtēta apmēram 4800 pacientiem, tai skaitā apmēram 3400 pacientiem ar OA, RA vai hroniskām sāpēm muguras lejasdaļā (apmēram 600 pacienti ar OA vai RA tika ārstēti vienu gadu vai ilgāk).

Klīniskajos pētījumos vienu gadu vai ilgāk ar etorikoksibu ārstētiem OA vai RA pacientiem nevēlamo blakusparādību profils bija līdzīgs.

Klīniskajos pētījumos akūta podagras artrīta pacienti tika ārstēti ar etorikoksibu 120 mg vienu reizi dienā astoņas dienas. Šajos pētījumos novēroto blakusparādību profils bija līdzīgs kombinētajos OA, RA un hronisku muguras lejasdaļu sāpju pētījumos novērotajam.

Tika ziņots par sekojošām nevēlamajām blakusparādībām pacientiem, kuri lietoja etorikoksibu 60 mg vai 90 mg līdz 12 nedēļām OA, RA vai hronisku muguras lejasdaļu sāpju klīniskajos pētījumos, un tās bija biežākas, salīdzinot ar placebo, vai pēcreģistrācijas periodā:

[*Ļoti bieži (>1/10), bieži (>1/100, <1/10), retāk (>1/1000, <1/100), reti (>1/10000, <1/1000), ļoti reti (<1/10000, ieskaitot atsevišķus gadījumus)*].

Infekcijas un parazītozes:

Retāk: gastroenterīts, augšējā elpošanas trakta infekcijas, urīnceļu infekcijas.

Imūnās sistēmas traucējumi:

Ļoti reti: paaugstinātas jutības reakcijas, tai skaitā angioneirotiskā tūska, anafilaktiskas/anafilaktoīdas reakcijas.

Metabolisma un barošanās traucējumi:

Retāk: apetītes palielināšanās vai samazināšanās, tūska/šķidrums aizture, ķermeņa masas pieaugums.

Psihiskie traucējumi:

Retāk: trauksme, depresija, pazeminātas garīgās spējas.

Ļoti reti: apjukums, halucinācijas.

Nervu sistēmas traucējumi:

Bieži: reibonis, galvassāpes.

Retāk: disgeisija, bezmiegs, parestēzija/hipestēzija, miegainība.

Acu slimības:

Retāk: redzes traucējumi.

Ausu un labirinta bojājumi:

Retāk: tinnituss.

Sirds funkcijas traucējumi:

Retāk: sastrēguma sirds mazspēja, nespecifiskas izmaiņas EKG, miokarda infarkts*.

Asinsvadu sistēmas traucējumi:

Bieži: hipertensija.

Retāk: pietvīkums, cerebrovaskulāri bojājumi.

Ļoti reti: hipertensīvā krīze.

* Kā liecina ilgstošu placebo un aktīvi kontrolētu klīnisko pētījumu datu analīze, dažu selektīvo COX-2 inhibitoru lietošana bija saistīta ar paaugstinātu nopietnu arteriālo trombožu risku, tai skaitā miokarda infarktu un insultu. Ņemot vērā esošos datus ir maz ticams, ka šādu gadījumu absolūtā riska pieaugums pārsniegs 1 % gadā (retāk).

Respiratorās, krūšu kurvja un videnes slimības:

Retāk: klepus, aizdusa, epistaksis.

Ļoti reti: bronhospazms.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi:

Bieži: kuņģa un zarnu trakta slimības (piem., vēdera sāpes, uzpūšanās, dedzināšana), caureja, dispepsija, diskomforta sajūta kuņģa apvidū, slikta dūša.

Retāk: vēdera palielināšanās, skābas atraugas, zarnu peristaltikas izmaiņas, aizcietējums, sausa mute, kuņģa un divpadsmitpirkstu zarnas čūla, kairinātas zarnas sindroms, barības vada iekaisums, mutes čūlas, vemšana.

Ļoti reti: peptiskā čūla, tai skaitā perforācija un asiņošana kuņģa-zarnu traktā (galvenokārt gados vecākiem pacientiem).

Aknu un/vai žultsceļu traucējumi

Ļoti reti: hepatīts.

Ādas un zemādas audu bojājumi:

Retāk: ekhimoze, sejas tūska, nieze, izsitumi.

Ļoti reti: nātrene, Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiskā epidermas nekrolīze.

Skeleta-muskuļu, saistaudu un kaulu sistēmas bojājumi:

Retāk: muskuļu krampji/spazmas, skeleta-muskuļu sāpes/stīvums.

Nieru un urīnceļu traucējumi:

Retāk: proteinūrija.

Ļoti reti: nieru funkcijas traucējumi, tai skaitā nieru mazspēja, terapiju pārtraucot parasti atgriezeniska (skatīt 4.4).

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā:

Retāk: astēnija/nogurums, gripai līdzīgi simptomi.

Ļoti reti: sāpes krūškurvī.

Pētījumi:

Bieži: ALAT palielināšanās, AsAT palielināšanās.

Retāk: palielināts urīnvielas daudzums asinīs, kreatīna fosfokināzes palielināšanās, hematokrīta samazināšanās, hemoglobīna samazināšanās, hiperkaliēmija, leikocītu un trombocītu skaita samazināšanās, seruma kreatinīna palielināšanās, urīnskābes samazināšanās.

Ir ziņots par sekojošām nopietnām blakusparādībām, lietojot citus NSAID, tāpēc un tās nevar izslēgt arī etorikoksibam: nefrotoksicitāte, tai skaitā intersticiāls nefrīts un nefrotiskais sindroms; hepatotoksicitāte, tai skaitā aknu funkcijas traucējumi, dzelte un pankreatīts.

4.9 Pārdozēšana

Nav ziņots par pārdozēšanas gadījumiem klīnisko pētījumu laikā.

Klīniskajos pētījumos etorikoksiba reizes devas līdz 500 mg lietošana un vairākkārtēju devu līdz 150 mg/dienā lietošana 21 dienu neizraisīja nozīmīgu toksicitāti.

Pārdozēšanas gadījumā iesaka veikt parastos pasākumus, piem., izvadīt neabsorbēto vielu no KZ trakta, veikt klīnisko novērošanu un, ja nepieciešams, veikt atbalstošas terapijas pasākumus.

Etorikoksibu nevar izvadīt ar hemodialīzi; nav zināms, vai etorikoksibu var izdalīt ar peritoneālās dialīzes palīdzību.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Pretiekaisuma un pretreimatisma līdzekļi, nesteroīdi, koksibi

ATĶ kods: MO1 AH05

Etorikoksibs klīnisku devu robežās ir perorāli lietojams, selektīvs ciklo-oksigenāzes-2 (COX-2) inhibitors.

Visos klīniskās farmakoloģijas pētījumos < IZGUDROTAIS NOSAUKUMS > izraisīja no devas atkarīgu COX-2 inhibīciju bez COX-1 inhibīcijas devās līdz 150 mg. Etorikoksibs neinhībē kuņģa prostaglandīnu sintēzi un neietekmē trombocītu funkcijas.

Ciklooksigenāze atbild par prostaglandīnu veidošanos. Ir identificētas divas izoformas: COX-1 un COX-2. COX-2 ir pierādīta proinflammatoro stimulu izraisīta indukcija. Tiek uzskatīts, ka COX-2 ir primāri atbildīga par sāpju, iekaisuma un drudža prostanoīdo mediatoru sintēzi. COX-2 ir arī iesaistīta ovulācijas, implantēšanās un *ductus arteriosus* slēgšanās procesos, nieru funkcijas regulācijā, centrālās nervu sistēmas funkcijās (drudža izraisīšana, sāpju uztvere un izziņas funkcija). Tā var ietekmēt arī čūlu sadzīšanu. COX-2 ir identificēta cilvēka audos ap kuņģa čūlu, bet tā saistība ar brūču sadzīšanas procesu nav noskaidrota.

Apmēram 3100 pacienti tika ārstēti ar etorikoksibu ≥ 60 mg dienā 12 dienas vai ilgāk. Nav novērotas atšķirības nopietnu trombotisko kardiovaskulāro gadījumu skaita ziņā starp pacientiem, kuri lietoja etorikoksibu ≥ 60 mg, placebo vai ne-naproxēna NSAID. Tomēr šādu gadījumu skaits lielāks bija pacientiem, kuri lietoja etorikoksibu, salīdzinot ar tiem, kuri lietoja naproxēnu 500 mg divas reizes dienā. Klīniski nozīmīgi var atšķirties antiagregantu aktivitāte starp dažiem COX-1 inhibējošiem NSAID un COX-2 selektīvajiem inhibitoriem pacientiem ar trombemboliju risku. COX-2 inhibitori samazina sistēmisko (un tāpēc, iespējams, endotēlija) prostaciklīna veidošanos, neietekmējot tromboksānu trombocītos. Šo novērojumu klīniskā nozīme nav noskaidrota.

Pētījumā apmēram 7100 osteoartrīta pacientiem salīdzināja kuņģa un zarnu trakta panesamību etorikoksibam pa 90 mg (1,5 reizes pārsniedz OA rekomendēto devu) ar diklofenaku pa 150 mg. Pacienti tika ārstēti vidēji 11 mēnešus. Pētījuma laikā bija atļauta gastroprotektīvo līdzekļu un mazu aspirīna devu lietošana. Gastrointestinālās un kardiovaskulārās drošības dati ir apkopoti zemāk.

Gastrointestinālās panesamības un drošības rezultāti: Etorikoksibam, salīdzinot ar diklofenaku, novēroja statistiski būtiski mazāku pacientu skaitu, kuri lietošanu pārtrauca iepriekš definētu, kompleksu klīnisko nevēlamo blakusparādību un laboratoriski noteiktu nevēlamo blakusparādību, kas saistītas ar izmaiņām aknu funkcijas testos, dēļ. Klīniski novēroto gastrointestinālo gadījumu skaits, kas izraisīja atcelšanu, bija statistiski būtiski zemāks etorikoksibam, salīdzinot ar diklofenaku (attiecīgi 7,1% un 9,1%). Apstiprinātu augšējā kuņģa un zarnu trakta perforāciju, čūlu un asiņošanu skaits etorikoksibam un diklofenakam bija līdzīgs (1,11 gadījumi uz 100 pacientiem gadā).

Papildus šajā pētījumā tika novēroti sekojošie drošības rezultāti:

Kardiovaskulārie dati:

Nopietnu trombotisko gadījumu skaits: Etorikoksibam 1,25 gadījumi uz 100 pacientiem gadā, diklofenakam 1,15 gadījumi uz 100 pacientiem gadā (relatīvais risks 1,07; 95% TI: 0,65%; 1,74%). Miokarda infarkta gadījumu skaits bija 0,68 un 0,42 gadījumi, attiecīgi etorikoksibam un diklofenakam. Išēmiskā insulta gadījumu skaits etorikoksibam bija 0,14 un diklofenakam 0,23 gadījumi uz 100 pacientiem gadā.

Kardiorenāli notikumi: Daudz vairāk ar etorikoksibu ārstētiem pacientiem bija tādas blakusparādības kā hipertensija (11,7% pret 5,9%) un tūska (7,5% pret 5,9%). Tika novērots lielāks zāļu lietošanas pārtraukšanas gadījumu skaits hipertensijas dēļ (2,3% pret 0,7%) un tas bija statistiski nozīmīgs. Pārtraukšanas gadījumu skaits tūsкас dēļ etorikoksibam bija 0,9%, diklofenakam 0,7%. Sastrēguma

sirds mazspējas gadījumu skaits etorikoksiba grupā bija 0,4%, salīdzinot ar 0,2% diklofenaka grupā.

Nevēlamās blakusparādības aknās: Etorikoksiba grupā bija mazāks atcelšanas gadījumu skaits aknu blakusparādību dēļ, salīdzinot ar diklofenaku (0,3% pret 5,2%), galvenokārt, dēļ izmaiņām aknu funkciju testos. Lielākā daļa aknu funkciju testu rādītāju, kas izraisīja diklofenaka atcelšanu, 3 reizes pārsniedza normas augšējo robežu.

Pacientiem ar osteoartrītu (OA) etorikoksibs 60 mg vienu reizi dienā būtiski samazināja sāpes un pacienta novērtējumu par slimības statusu. Šo labvēlīgo efektu varēja novērot jau otrajā terapijas dienā un tas saglabājās līdz pat 52 nedēļām.

Pacientiem ar reimatoīdo artrītu (RA) etorikoksibs 90 mg vienu reizi dienā būtiski samazināja sāpes, iekaisumu un uzlaboja kustīgumu. Šis labvēlīgais efekts saglabājās visu 12 terapijas nedēļu laikā.

Pacientiem ar akūtu podagras artrītu etorikoksibs, ko lietoja pa 120 mg vienu reizi dienā astoņas dienas, atviegloja vidēji stipras līdz ļoti stiprām locītavu sāpes un iekaisumu, salīdzinot ar indometacīnu pa 50 mg trīs reizes dienā. Sāpju samazināšanos varēja novērot jau piecas stundas pēc terapijas sākšanas.

Pētījumos, kuri speciāli tika veidoti tā, lai novērtētu etorikoksiba darbības sākšanos, iedarbība tika novērota jau 24 minūtes pēc devas lietošanas.

Divos 12 nedēļu ilgus dubultmaskētos endoskopijas pētījumos kuņģa-zarnu trakta čūlu kumulatīvās incidences rādītājs pacientiem, kuri tika ārstēti ar etorikoksibu 120 mg vienreiz dienā, bija ievērojami mazāks nekā pacientiem, kuri tika ārstēti vai nu ar naproksēnu 500 mg divas reizes dienā vai ibuprofēnu 800 mg trīs reizes dienā. Etorikoksibam čūlu kumulatīvās incidences rādītājs bija augstāks, salīdzinot ar placebo.

Iepriekš definētā, kombinētā analīzē, izmantojot datus no astoņiem klīniskajiem pētījumiem apmēram 4000 pacientiem ar OA, RA vai hroniskām muguras apakšdaļas sāpēm, tika novērtēts gadījumu skaits pēc sekojošiem punktiem: 1) pārtraukšana augšējā KZ trakta simptomu dēļ; 2) pārtraukšana jebkādas KZ nevēlamās blakusparādības dēļ; 3) jaunu gastroprotektīvu zāļu lietošanas sākšana; un 4) jebkādu jaunu KZ zāļu lietošanas sākšana. Novērtējot pēc šiem punktiem tika novērota riska samazināšanās par apmēram 50 % pacientiem, kuri tika ārstēti ar etorikoksibu (60, 90, vai 120 mg dienā), salīdzinot ar pacientiem, kuri lietoja naproksēnu 500 mg divas reizes dienā vai diklofenaku 50 mg trīs reizes dienā. Netika novērotas būtiskas atšķirības starp etorikoksibu un placebo.

Randomizētā, dubultaklā, placebo kontrolētā, paralēlu grupu 15 dienu ilgā pētījumā vērtēja etorikoksiba (90 mg), celekoksiba (ieteica 200 mg), naproksēna (ieteica 500 mg) terapijas un placebo ietekmi uz nātrija urīna ekskreciju, asinsspiedienu un citiem nieru parametriem 60 līdz 85 gadus veciem pacientiem, kuru diētā bija 200 mEq nātrija dienā. Etorikoksibam, celekoksibam un naproksēnam bija līdzīga ietekme uz nātrija urīna ekskreciju visu 2 terapijas nedēļu laikā. Visas aktīvās vielas izraisīja relatīvu, salīdzinot ar placebo, sistoliskā asinsspiediena palielināšanos; tomēr etorikoksibam, salīdzinot ar celekoksibu un naproksēnu, 14. dienā tika novērots būtisks pieaugums (vidējās izmaiņas, salīdzinot ar izejas sistolisko asinsspiedienu: etorikoksibam 7,7 mmHg, celekoksibam 2,4 mmHg, naproksēnam 3,6 mmHg).

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Absorbcija

Perorāli ordinēts etorikoksibs labi uzsūcas. Absolūtā perorālā bioloģiskā pieejamība ir aptuveni 100 %. Lietojot devu 120 mg vienreiz dienā līdz līdzsvara koncentrācijai, maksimālā koncentrācija plazmā (vidējais ģeometriskais C_{max} =3,6 µg/ml) tika konstatēta aptuveni 1 stundu (T_{max}) pēc lietošanas pieaugušajiem. Vidējais ģeometriskais laukums zem līknes (AUC_{0-24h}) bija 37,8 µg·hr/ml. Visā klīnisko devu diapazonā etorikoksiba farmakokinētika ir lineāra.

Pārtikas produktiem (taukiem bagātai maltītei) nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz 120 mg etorikoksiba absorbcijas apjomu. Tika ietekmēts absorbcijas rādītājs, kas izraisīja C_{max} samazināšanos par 36 % un T_{max} palielināšanos par 2 stundām. Šiem datiem nav klīniskas nozīmes. Klīniskos pētījumos etorikoksibu nozīmēja neatkarīgi no ēdienreizēm.

Izplatība

Koncentrācijas diapazonā 0,05 līdz 5 µg/ml aptuveni 92 % etorikoksiba saistās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām. Cilvēkam līdzsvara koncentrācijas izplatības tilpums (V_{dss}) ir aptuveni 120 l.

Etorikoksibs šķērso placentāro barjeru žurkām un trušiem, kā arī hematoencefālo barjeru žurkām.

Metabolisms

Etorikoksibs intensīvi metabolizējas un <1 % devas tika atklāts neizmainītā veidā urīnā. Galveno metabolisma ceļu, veidojot 6'-hidroksimetil atvasinājumus, katalizē CYP enzīmi. Pētījumos *in vivo* tika konstatēts, ka CYP3A4 veicina etorikoksiba metabolismu. *In vitro* pētījumi arī liecināja, ka CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 un CYP2C19 katalizē galveno metabolisma ceļu, bet nav pētīti kvantitatīvie rādītāji *in vivo*.

Cilvēkam identificēti pieci metabolīti. Galvenais metabolīts ir etorikoksiba atvasinājums 6'-karboksilskābe, kas rodas tālāk oksidējoties 6'-hidroksimetil atvasinājumam. Šie galvenie metabolīti vai nu neuzrāda nosakāmu (izmērāmu) ciklooksigenāzes inhibīcijas aktivitāti vai arī ir tikai vāji aktīvi COX-2 inhibitori. Neviens no šiem metabolītiem neinhibē COX-1.

Eliminācija

Pēc vienas 25 mg radioaktīvi iezīmētas intravenozas etorikoksiba devas veselīem subjektiem 70 % radioaktivitātes tika konstatēts urīnā un 20 % fēcēs, pārsvarā metabolītu veidā. Mazāk nekā 2 % tika konstatēts neizmainītā veidā.

Etorikoksiba eliminācija notiek gandrīz vienīgi metabolisma ceļā ar sekojošu izdalīšanos ar urīnu. Etorikoksiba līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta 7 dienās pēc 120 mg vienreiz dienā devas lietošanas, ar akumulācijas rādītāju 2 un atbilstošu eliminācijas pusperiodu aptuveni 22 stundas. Plazmas klīrenss pēc intravenozas 25 mg devas ir aptuveni 50 ml/min.

Raksturojums pacientiem

Gados vecāki pacienti

Farmakokinētika gados vecākiem pacientiem (65 gadu veciem un vecākiem) ir līdzīga kā jauniem cilvēkiem.

Dzimums

Etorikoksiba farmakokinētika vīriešiem un sievietēm ir līdzīga.

Aknu funkcijas traucējumi

Pacientiem ar vieglu aknu mazspēju (5-6 punkti pēc *Child-Pugh* skalas), kuriem ordinēja etorikoksibu 60 mg vienreiz dienā, bija vidēji par 16 % augstāks AUC nekā veselīem brīvprātīgajiem, kuri saņēma tādu pašu kursu. Pacientiem ar vidēji smagiem aknu funkcijas traucējumiem (7-9 punkti pēc *Child-Pugh* skalas), kuriem ordinēja etorikoksibu 60 mg **katru otro dienu**, bija līdzīgs AUC kā veselīem brīvprātīgajiem, kuri lietoja 60 mg katru dienu. Nav klīnisko un farmakokinētisko datu par medikamenta lietošanu pacientiem ar smagiem aknu funkcijas traucējumiem (≥10 punkti pēc *Child-Pugh* skalas). (Skatīt apakšpunktus 4.2 un 4.3).

Nieru mazspēja

Vienas 120 mg etorikoksiba devas farmakokinētika pacientiem ar vidēju vai smagu nieru mazspēju un dializējamiem pacientiem ar nieru slimību pēdējā stadijā ievērojami neatšķīrās no farmakokinētikas

veseliem brīvprātīgajiem. Hemodialīzei bija necīga nozīme izvadīšanā (dialīzes klīrenss aptuveni 50 ml/min). (Skatīt apakšpunktus 4.3 un 4.4).

Bērni

Etorikoksiba farmakokinētika bērniem (vecums <12 gadiem) nav pētīta.

Farmakokinētikas pētījumā (N=16), kas veikts pusaudžu vidū (vecums 12 līdz 17 gadi), farmakokinētika pusaudžiem ar ķermeņa masu 40 līdz 60 kg, lietojot 60 mg etorikoksiba vienreiz dienā, un pusaudžiem ar ķermeņa masu >60 kg, lietojot etorikoksibu 90 mg vienreiz dienā, bija līdzīga kā pieaugušu cilvēku, kuri lieto 90 mg etorikoksiba vienreiz dienā, farmakokinētikai. Etorikoksiba drošība un efektivitāte bērniem nav noteikta. (Skatīt apakšpunktu 4.2 „Lietošana bērniem”).

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Preklīniskajos standartpētījumos etorikoksibs neuzrādīja genotoksisku ietekmi. Etorikoksibs nebija kancerogēns pelēm. Žurkām ievadot devu, kas 2 reizes pārsniedza dienas devu cilvēkiem [90mg], pie sistēmiskas aptuveni divus gadus ilgas ikdienas ekspozīcijas attīstījās hepatocelulāra un vairogdziedzera folikulāro šūnu adenoma. Hepatocelulārā un vairogdziedzera folikulāro šūnu adenoma ir sugu specifiskas aknu CYP enzīmu indukcijas sekas žurkām. Šie rezultāti ir saskaņā ar citiem savienojumiem, kas saistīti ar šo indukciju. Etorikoksibs neuzrādīja spēju izsaukt CYP enzīmu indukciju cilvēkiem.

Žurkām, pieaugot etorikoksiba devai un ekspozīcijas laikam, palielinājās kuņģa un zarnu trakta toksicitāte. 14. toksicitātes pētījumu nedēļā, lietojot devas, kas pārsniedza terapeitiskās devas cilvēkiem, etorikoksibs izraisīja kuņģa un zarnu trakta čūlas. 53. un 106. toksicitātes pētījumu nedēļā kuņģa un zarnu trakta čūlas tika novērotas pie devām, kas salīdzināmas ar cilvēkam lietotajām terapeitiskajām devām. Suņiem nieru un kuņģa un zarnu trakta bojājumi tika novēroti pie lielākām devām.

Etorikoksibs nebija teratogēns reproduktīvās toksicitātes pētījumos, ko veica žurkām ievadot 15 mg/kg/dienā (pamatojoties uz sistēmisko iedarbību tas apmēram 1,5 reizes pārsniedz cilvēka dienas devu [90 mg]). Trušiem tika novēroti ārēji bojājumi un augļa skeleta malformācijas, kas nebija saistītas ar ārstēšanu. Trušiem, kuriem tika ievadīts etorikoksibs, tika novērots no devas neatkarīgs neliels skaits kardiovaskulāro malformāciju. Saistība ar ārstēšanu nav noskaidrota. Žurkām un trušiem pie sistēmiskās iedarbības, kas vienāda vai mazāka par cilvēkam lietotajām dienas devām [90 mg], netika novērota ietekme uz embriju/augli. Tomēr samazinājās embrija/augļa dzīvotspēja pie sistēmiskās iedarbības, kuras ilgums bija vienāds vai 1,5 reizes pārsniedza ekspozīciju cilvēkam. (Skatīt apakšpunktus 4.3 un 4.6).

Etorikoksibs izdalās žurku mātišu pienā apmēram divas reizes mazākā koncentrācijā kā plazmā. Tika novērota ķermeņa masas samazināšanās mazuļiem, kuru mātēm mazuļu zīdīšanas laikā tika ievadīts etorikoksibs.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Tabletes saturs: Kalcija hidrogenfosfāts (bezūdens), nātrija kroskarmeloze, magnija stearāts, mikrokristāliskā celuloze.

Tabletes apvalks: Karnaubas vasks, laktozes monohidrāts, hipromeloze, titāna dioksīds (E171), glicerola triacetāts. 60 mg un 120 mg tabletes satur arī indigokarmīna laku (E132) un dzeltenu dzelzs oksīdu (E172).

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Pudeles: Uzglabāt cieši noslēgtā iepakojumā.

Blisteri: Uzglabāt oriģinālā iepakojumā.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Alumīnija/alumīnija blisteri iepakojumos ar 2, 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 98 vai 100 tabletēm.

Alumīnija/alumīnija blisteri (reizes devas) iepakojumos ar 50 vai 100 tabletēm.

Baltas, apaļas, ABPE pudeles ar baltu polipropilēna vāciņu, kas satur 30 vai 90 tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Norādījumi par sagatavošanu lietošanai un iznīcināšanu.

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

IV. PIELIKUMS
REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI

Reģistrācijas apliecības īpašnieka papildus pārbaudes

Pēc CHMP pieprasījuma, reģistrācijas apliecības īpašnieks (MAH) piekrita iesniegt informāciju par papildus pārbaūžu posmiem:

Joma	Apraksts
1. klīniskais posms	Reģistrācijas apliecības īpašniekam (MAH) jāinformē CHMP par MEDAL un EDGE II pētījumiem attiecībā uz kardiovaskulāro un gastrointestinālo drošību, un atbilstoši jāsniedz attiecīgā jaunākā informācija..
2. klīniskais posms	Jāturpina novērot <i>etoricoxib</i> iedarbība uz pacientiem GDPR un izvērtēt potenciālā novērošanas pētījuma(u) nozīmi. CHMP jāiesniedz izskaidrojošs pētījuma protokols.
3. klīniskais posms	Lai turpmāk varētu veikt izmaiņas zāļu aprakstā, nekavējoties jāsaazinās ar HCP, un tās nekavējoties jāiekļauj gan drukātajos materiālos, gan tīmekļa vietnēs.
4. klīniskais posms	Jānodrošina attiecīgā riska vadības plāna izstrāde, kā noteikts CHMP 2005. gada maija sanāksmē un 2005. gada 10. maija atbildē uz novērtējuma ziņojumu.