

**ANEKS I**

**LISTA NAZW WŁASNYCH, POSTACI FARMACEUTYCZNYCH, DAWEK PRODUKTÓW  
LECZNICZYCH, DROGA PODANIA I PODMIOTÓW ODPOWIEDZIALNYCH W  
PAŃSTWACH CZŁONKOWSKICH ORAZ W NORWEGII I ISLANDII**

<u>Państwo</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Austria	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Austria	Arcoxia	60mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Austria	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Austria	Arcoxia	90mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Austria	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Austria	Arcoxia	120mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Austria	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Austria	Auxib	60mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Austria	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Austria	Auxib	90mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Austria	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Austria	Auxib	120mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Belgia	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Belgia	Arcoxia	60mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne

<u>Państwo</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Belgia	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Belgia	Arcoxia	90mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Belgia	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Belgia	Arcoxia	120mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Belgia	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Belgia	Ranacox	60mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Belgia	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Belgia	Ranacox	90mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Belgia	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Belgia	Ranacox	120mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Cypr	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holandia	Arcoxia	60mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Cypr	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holandia	Arcoxia	90mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne

<u>Państwo</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Cypr	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holandia	Arcoxia	120mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Czechy	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holandia	Arcoxia	60mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Czechy	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holandia	Arcoxia	90mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Czechy	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holandia	Arcoxia	120mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Dania	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holandia	Arcoxia	60mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Dania	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holandia	Arcoxia	90mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne

<u>Państwo</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Dania	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holandia	Arcoxia	120mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Estonia	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Estonia	Arcoxia	60mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Estonia	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Estonia	Arcoxia	90mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Estonia	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Estonia	Arcoxia	120mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Finlandia	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holandia	Arcoxia	60mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Finlandia	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holandia	Arcoxia	90mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne

<u>Państwo</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Finlandia	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holandia	Arcoxia	120mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Finlandia	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holandia	Turox	60mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Finlandia	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holandia	Turox	90mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Finlandia	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holandia	Turox	120mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Niemcy	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Niemcy	Etoricoxib MSD	120 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Niemcy	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Niemcy	Etoricoxib MSD	90 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne

<u>Państwo</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Niemcy	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Niemcy	Etoricoxib MSD	60 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Niemcy	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Niemcy	Auxib	120 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Niemcy	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Niemcy	Auxib	90 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Niemcy	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Niemcy	Auxib	60 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Niemcy	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Niemcy	Arcoxia	120 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Niemcy	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Niemcy	Arcoxia	90 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Niemcy	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Niemcy	Arcoxia	60 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne

<u>Państwo</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Grecja	Vianex S.A Tatoiou Street 18 Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Athens Grecja	Arcoxia	60mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Grecja	Vianex S.A Tatoiou Street 18 Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Athens Grecja	Arcoxia	90mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Grecja	Vianex S.A Tatoiou Street 18 Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Athens Grecja	Arcoxia	120mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Grecja	Vianex S.A Tatoiou Street 18 Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Athens Grecja	Turox	60mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Grecja	Vianex S.A Tatoiou Street 18 Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Athens Grecja	Turox	90mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne



<u>Państwo</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Grecja	Vianex S.A Tatoiou Street 18 Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Athens Grecja	Turox	120mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Węgry	MSD Hungary Ltd. Alkotás utca 50 H-1123 Budapest Węgry	Arcoxia	60 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Węgry	MSD Hungary Ltd. Alkotás utca 50 H-1123 Budapest Węgry	Arcoxia	90 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Węgry	MSD Hungary Ltd. Alkotás utca 50 H-1123 Budapest Węgry	Arcoxia	120 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Islandia	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holandia	Arcoxia	60 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Islandia	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holandia	Arcoxia	90 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne

<u>Państwo</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Islandia	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holandia	Arcoxia	120 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Irlandia	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Wielka Brytania	Arcoxia	60 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Irlandia	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Wielka Brytania	Arcoxia	90 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Irlandia	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Wielka Brytania	Arcoxia	120 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Włochy	Merck Sharp E Dohme Italia S.p.A Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Włochy	Arcoxia	60 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Włochy	Merck Sharp E Dohme Italia S.p.A Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Włochy	Arcoxia	90 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne

<u>Państwo</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Włochy	Merck Sharp E Dohme Italia S.p.A Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Włochy	Arcoxia	120 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Włochy	Istituto Gentili S.p.A. Via Benedetto Croce, 37 I-56125 Pisa Włochy	Algix	60 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Włochy	Istituto Gentili S.p.A. Via Benedetto Croce, 37 I-56125 Pisa Włochy	Algix	90 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Włochy	Istituto Gentili S.p.A. Via Benedetto Croce, 37 I-56125 Pisa Włochy	Algix	120 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Włochy	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Włochy	Recoxib	60 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Włochy	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Włochy	Recoxib	90 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Włochy	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Włochy	Recoxib	120 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne

<u>Państwo</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Włochy	Addenda Pharma S.r.l. Via dei Santi Pietro e Paolo, 30 00144 Roma Włochy	Tauxib	60 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Włochy	Addenda Pharma S.r.l. Via dei Santi Pietro e Paolo, 30 00144 Roma Włochy	Tauxib	90 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Włochy	Addenda Pharma S.r.l. Via dei Santi Pietro e Paolo, 30 00144 Roma Włochy	Tauxib	120 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Łotwa	SIA "Merck Sharp & Dohme Latvija" Skanstes iela 13 LV-1013 Riga Łotwa	Arcoxia	60 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Łotwa	SIA "Merck Sharp & Dohme Latvija" Skanstes iela 13 LV-1013 Riga Łotwa	Arcoxia	90 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Łotwa	SIA "Merck Sharp & Dohme Latvija" Skanstes iela 13 LV-1013 Riga Łotwa	Arcoxia	120mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Litwa	Merck Sharp & Dohme UAB, Litwa Gelezinio Vilko 18A 01112 Vilnius Litwa	Arcoxia	60 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne

<u>Państwo</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Litwa	Merck Sharp & Dohme UAB, Litwa Gelezinio Vilko 18A 01112 Vilnius Litwa	Arcoxia	90 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Litwa	Merck Sharp & Dohme UAB, Litwa Gelezinio Vilko 18A 01112 Vilnius Litwa	Arcoxia	120mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Luksemburg	Merck Sharp&Dohme s.a. 1180, Chaussée de Waterloo B-1135 Bruxelles Belgia	Arcoxia	60 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Luksemburg	Merck Sharp&Dohme s.a. 1180, Chaussée de Waterloo B-1135 Bruxelles Belgia	Arcoxia	90 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Luksemburg	Merck Sharp&Dohme s.a. 1180, Chaussée de Waterloo B-1135 Bruxelles Belgia	Arcoxia	120mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Luksemburg	Merck Sharp&Dohme s.a. 1180, Chaussée de Waterloo B-1135 Bruxelles Belgia	Ranacox	60 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Luksemburg	Merck Sharp&Dohme s.a. 1180, Chaussée de Waterloo B-1135 Bruxelles Belgia	Ranacox	90 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne

<u>Państwo</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Luksemburg	Merck Sharp&Dohme s.a. 1180, Chaussée de Waterloo B-1135 Bruxelles Belgia	Ranaxox	120mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Malta	Merck Sharp & Dohme Limited Hertfordshire Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Wielka Brytania	Arcoxia	60 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Malta	Merck Sharp & Dohme Limited Hertfordshire Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Wielka Brytania	Arcoxia	90 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Malta	Merck Sharp & Dohme Limited Hertfordshire Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Wielka Brytania	Arcoxia	120mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Holandia	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holandia	Arcoxia	60 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Holandia	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holandia	Arcoxia	90 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne

<u>Państwo</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Holandia	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holandia	Arcoxia	120mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Holandia	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holandia	Auxib	60 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Holandia	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holandia	Auxib	90 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Holandia	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holandia	Auxib	120mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Norwegia	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holandia	Arcoxia	60 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Norwegia	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holandia	Arcoxia	90 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne

<u>Państwo</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Norwegia	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holandia	Arcoxia	120mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Polska	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Puławska 303 02-785 Warszawa Polska	Arcoxia	60 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Polska	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Puławska 303 02-785 Warszawa Polska	Arcoxia	90 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Polska	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Puławska 303 02-785 Warszawa Polska	Arcoxia	120mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Portugalia	Merck Sharp & Dohme, Lda Quinta Da Fonte Edificio Vasco da Gama, n°19, Porto Salvo 2770-192 Paço d'Arcos Portugalia	Arcoxia	60 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Portugalia	Merck Sharp & Dohme, Lda Quinta Da Fonte Edificio Vasco da Gama, n°19, Porto Salvo 2770-192 Paço d'Arcos Portugalia	Arcoxia	90 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne



<u>Państwo</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Portugalia	Merck Sharp & Dohme, Lda Quinta Da Fonte Edificio Vasco da Gama, n°19, Porto Salvo 2770-192 Paço d'Arcos Portugalia	Arcoxia	120mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Portugalia	Bial-Portela & Ca., S.A. Av. Da Siderurgia Nacional 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugalia	Exxiv	60 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Portugalia	Bial-Portela & Ca., S.A. Av. Da Siderurgia Nacional 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugalia	Exxiv	90 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Portugalia	Bial-Portela & Ca., S.A. Av. Da Siderurgia Nacional 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugalia	Exxiv	120mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Portugalia	Farmacox-Companhia Farmacêutica, Lda. Quinta Da Fonte Edificio Vasco da Gama, n°19, Porto Salvo 2770-192 Paço d'Arcos Portugalia	Turox	60 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Portugalia	Farmacox-Companhia Farmacêutica, Lda. Quinta Da Fonte Edificio Vasco da Gama, n°19, Porto Salvo 2770-192 Paço d'Arcos Portugalia	Turox	90 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne

<u>Państwo</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Portugalia	Farmacox-Companhia Farmacêutica, Lda. Quinta Da Fonte Edificio Vasco da Gama, n°19, Porto Salvo 2770-192 Paço d'Arcos Portugalia	Turox	120mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Słowacja	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holandia	Arcoxia	60 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Słowacja	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holandia	Arcoxia	90 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Słowacja	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holandia	Arcoxia	120mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Słowenia	Merck sharp & Dohme Ltd. Šmartinska cesta 140 SI-1000 Ljubljana Słowenia	Arcoxia	60 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Słowenia	Merck sharp & Dohme Ltd. Šmartinska cesta 140 SI-1000 Ljubljana Słowenia	Arcoxia	90 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne

<u>Państwo</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Słowenia	Merck sharp & Dohme Ltd. Šmartinska cesta 140 SI-1000 Ljubljana Słowenia	Arcoxia	120mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Hiszpania	Merck Sharp & Dohme de España S.A. Josefa Valcárcel 38 Madrid 28027 HISZPANIA	Arcoxia	60 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Hiszpania	Merck Sharp & Dohme de España S.A. Josefa Valcárcel 38 Madrid 28027 HISZPANIA	Arcoxia	90 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Hiszpania	Merck Sharp & Dohme de España S.A. Josefa Valcárcel 38 Madrid 28027 HISZPANIA	Arcoxia	120mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Hiszpania	Laboratorios Abelló S.A. Josefa Valcárcel 38 Madrid 28027 HISZPANIA	Exxiv	60 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Hiszpania	Laboratorios Abelló S.A. Josefa Valcárcel 38 Madrid 28027 HISZPANIA	Exxiv	90 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Hiszpania	Laboratorios Abelló S.A. Josefa Valcárcel 38 Madrid 28027 HISZPANIA	Exxiv	120mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne

<u>Państwo</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Szwecja	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holandia	Arcoxia	60 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Szwecja	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holandia	Arcoxia	90 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Szwecja	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holandia	Arcoxia	120mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Szwecja	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holandia	Turox	60 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Szwecja	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holandia	Turox	90 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Szwecja	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holandia	Turox	120mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne

<u>Państwo</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Wielka Brytania	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Wielka Brytania	Arcoxia	60 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Wielka Brytania	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Wielka Brytania	Arcoxia	90 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Wielka Brytania	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Wielka Brytania	Arcoxia	120mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Wielka Brytania	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Wielka Brytania	Auxib	60 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Wielka Brytania	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Wielka Brytania	Auxib	90 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Wielka Brytania	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Wielka Brytania	Auxib	120mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne

<u>Państwo</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Wielka Brytania	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Wielka Brytania	Exxiv	60 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Wielka Brytania	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Wielka Brytania	Exxiv	90 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Wielka Brytania	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Wielka Brytania	Exxiv	120mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Wielka Brytania	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Wielka Brytania	Turox	60 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Wielka Brytania	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Wielka Brytania	Turox	90 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Wielka Brytania	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Wielka Brytania	Turox	120mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne

## **ANEKS II**

### **WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY DO WPROWADZENIA POPRAWEK DO CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO PRZEDSTAWIONE PRZEZ EMEA**

## **WNIOSKI NAUKOWE W CELU WPROWADZENIA POPRAWEK DO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

We wrześniu 2004 r. podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu rofekoksybu (wybiórczy inhibitor Cox-2) poinformował EMEA, że dane uzyskane w wyniku nowego badania klinicznego (APPROVe) z zastosowaniem rofekoksybu ujawniły ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych o charakterze zakrzepowym. Dane te spowodowały wycofanie z obrotu na całym świecie przez podmiot odpowiedzialny preparatu Vioxx (rofekoksyb) w dniu 30 września 2004 r., i wywołały wątpliwości co do bezpieczeństwa stosowania pozostałych inhibitorów Cox-2 w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego.

W wyniku dyskusji podczas posiedzenia plenarnego Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) w październiku 2004 r. Komisja Europejska zaleciła, aby niniejsza kwestia z zakresu zdrowia publicznego, ze wszystkimi aspektami bezpieczeństwa stosowania preparatu w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego, w tym również zdarzeń o charakterze zakrzepowym oraz zdarzeń sercowo-nerkowych, została rozpatrzona w ramach wspólnotowej procedury przekazania zgodnie z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE, ze zmianami dotyczącymi produktów zawierających celekoksyl, etorykoksyl oraz lumirakoksyl zarejestrowanych w ramach procedury zdecentralizowanej, a także rewizję zgodnie z art. 18 rozporządzenia Rady (EWG) nr 2309/93, ze zmianami dotyczącymi produktów dopuszczonych do obrotu w procedurze centralnej, zawierających celekoksyl (Onsenal), parekoksyl (Dynastat/Rayzon) oraz waldekoksyl (Bextra/Valdyn). Procedury te rozpoczęto w listopadzie 2004 r.

Podczas posiedzenia CHMP w lutym 2005 r. miały miejsce dyskusje na temat bezpieczeństwa w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego. CHMP uznał potrzebę wprowadzenia pilnej zmiany dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego (USR) w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego, polegającej na zamieszczeniu w charakterystyce produktu leczniczego nowych przeciwwskazań i uwydatnieniu ostrzeżeń i informacji na temat działań niepożądanych. Procedurę wprowadzenia USR rozpoczęto 16 lutego 2005 r. i zakończono 17 lutego 2005 r.

W dniu 7 kwietnia 2005 r. FDA (Agencja ds. Żywności i Leków) oraz EMEA zwróciły się do firmy Pfizer o dobrowolne wycofanie z obrotu preparatu Bextra (waldekoksyl), w wyniku czego firma Pfizer zgodziła się wstrzymać na całym świecie sprzedaż oraz marketing preparatu Bextra do czasu dalszych dyskusji dotyczących niekorzystnego bilansu ryzyka i korzyści ze względu na dane dotyczące ciężkich reakcji skórnych.

Firma Pfizer podczas prezentacji w dniu 20 kwietnia 2005 r. przedstawiła dane na temat ciężkich reakcji skórnych, które wystąpiły po zastosowaniu waldekoksylu.

W odpowiedzi na wniosek ze strony Komisji Europejskiej rozszerzono zakres toczącej się rewizji tej klasy leków, obejmując nim ocenę ciężkich reakcji skórnych obok aspektów bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego.

W okresie od listopada 2004 do czerwca 2005 r. podmiot odpowiedzialny udzielił CHMP w dniach 18 stycznia i 15 lutego 2005 r. ustnych wyjaśnień na temat aspektów bezpieczeństwa etorykoksylu dla układu sercowo-naczyniowego oraz skóry.

W dniu 23 czerwca 2005 r. Komitet CHMP sformułował następujące wnioski:

- Na podstawie oceny:
  - nowych danych na temat rofekoksybu uzyskanych w badaniu klinicznym APPROVe, które ujawniły ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych o charakterze zakrzepowym,



- danych na temat celekokoxybu przedstawionych w badaniu APC, wskazujących na zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych zależne od dawki,
- danych na temat waldekokoxybu i parekokoxybu, przedstawionych w badaniach dotyczących operacji pomostowania tętnic wieńcowych z użyciem przeszczepów naczyniowych CABG (Coronary Artery Bypass Graft) oraz CABG II, które wykazały większą częstotliwość występowania ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych o charakterze zakrzepowo-zatorowym w grupie leczonej parekokoxybem/waldekokoxybem w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących placebo,
- danych na temat etorykokoxybu otrzymanych w badaniu EDGE oraz zbiorczych analizach z innych badań klinicznych, które sugerowały związek stosowania leku z większym ryzykiem powstawania zakrzepów niż w przypadku naproksenu,
- danych na temat lumirakokoxybu otrzymanych w badaniu Target, sugerujących niewielki wzrost częstości występowania zdarzeń o charakterze zakrzepowym (zwłaszcza zawału mięśnia sercowego) w porównaniu z naproksenem,

stwierdzono, że wszystkie dostępne dane wykazują zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowych działań niepożądanych, związanych z inhibitorami Cox-2 jako klasą leków. Uznano również, że istnieje związek pomiędzy czasem trwania leczenia oraz przyjmowaną dawką a prawdopodobieństwem wystąpienia reakcji ze strony układu sercowo-naczyniowego.

- W oparciu o ocenę danych na temat ciężkich reakcji skórnych stwierdzono, że stosowanie etorykokoxybu wiąże się z dość niską częstością występowania ciężkich reakcji skórnych. Niemniej jednak szacunki opierają się na ograniczonych danych, nie znana jest również liczba nie zgłoszonych przypadków.

CHMP zatwierdził zmiany w drukach informacyjnych wprowadzone w wyniku zmiany typu II przyjętej w maju 2005 r. w uzupełnieniu do pilnej zmiany dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego (USR) z lutego. Ponadto wnioskował o wprowadzenie dalszych zmian.

Zmiany wprowadzone do druków informacyjnych dla produktu w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego można podsumować następująco:

- dołączenie stwierdzenia, że decyzję o przepisaniu selektywnego inhibitora COX-2 należy podejmować na podstawie oceny indywidualnych zagrożeń mogących wystąpić u pacjenta;
- dołączenie stwierdzenia, że lekarze przepisujący lek powinni stosować jak najmniejszą skuteczną dawkę przez możliwie najkrótszy okres oraz że konieczność stosowania środka uśmierzającego ból powinna często podlegać ocenie;
- dołączenie przeciwwskazań: *rozpoznana choroba niedokrwienna serca i (lub) choroba naczyń mózgowych oraz choroba naczyń obwodowych*;
- dołączenie ostrzeżenia dotyczącego badań klinicznych sugerujących, że selektywne inhibitory Cox-2 mogą być związane z występowaniem zdarzeń o charakterze zakrzepowym (zwłaszcza zawału mięśnia sercowego i udaru mózgu) w stosunku do placebo i niektórych NLPZ;
- dołączenie ostrzeżenia dla pacjentów, u których istnieje ryzyko chorób serca, takich jak nadciśnienie oraz hiperlipidemii (podwyższone stężenie cholesterolu), cukrzycy i palenia tytoniu;
- dołączenie ostrzeżenia dla lekarzy przepisujących lek dotyczącego rozważenia przerwania leczenia, jeśli w trakcie leczenia wystąpi u pacjentów pogorszenie czynności opisanych układów/narządów;
- dołączenie ostrzeżenia dla lekarzy przepisujących lek dotyczącego nadciśnienia oraz monitorowania ciśnienia tętniczego podczas leczenia z zastosowaniem etorykokoxybu; w przypadku znacznego wzrostu ciśnienia tętniczego krwi, należy rozważyć alternatywną metodę leczenia;
- dołączenie ostrzeżenia dla lekarzy przepisujących lek dotyczącego zachowania ostrożności przy przepisywaniu NLPZ w skojarzeniu z inhibitorami ACE lub antagonistami receptora angiotensyny II.

Zmiany wprowadzone do druków informacyjnych w odniesieniu do ostrych niepożądanych reakcji skórnych (SCAR) można podsumować następująco:

- dołączenie ostrzeżenia informującego, że wystąpienie reakcji skórnych następuje w większości przypadków w ciągu pierwszego miesiąca leczenia;
- dołączenie ostrzeżenia dla pacjentów, u których wystąpiła w wywiadzie alergia na jakikolwiek lek;
- wzmocnienie ostrzeżenia w celu podkreślenia, że w związku z zastosowaniem inhibitorów Cox-2 aktualnie notuje się ciężkie reakcje skórne kończące się zgonem;
- dołączenie bardziej szczegółowego opisu pierwszych objawów reakcji skórnych, po wystąpieniu których należy przerwać leczenie.

## **PODSTAWY DO WPROWADZENIA POPRAWEK DO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Mając na uwadze co następuje, CHMP:

- wydał opinię, zgodnie z którą bilans korzyści i ryzyka w przypadku produktów leczniczych zawierających etorykoksyb pozostaje korzystny w zakresie przyjętych wskazań do stosowania i należy utrzymać w mocy pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na podstawie poprawionej charakterystyki produktu leczniczego (załączonej w Aneksie III opinii CHMP),
- sformułował wniosek, że należy bezustannie i wnikliwie prowadzić obserwację i dokonywać oceny bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego oraz ciężkich reakcji skórnych,
- zalecił działania uzupełniające w celu dalszego zbadania bezpieczeństwa stosowania etorykoksytu.

### **ANEKS III**

#### **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

**Uwaga:** Niniejsza Charakterystyka Produktu Leczniczego jest tą, która została załączona w formie Aneksu do decyzji Komisji na podstawie artykułu 31 zgodnie z procedurą skierowania dla produktu leczniczego zawierającego etorykoksyb. Tekst obowiązywał w tym czasie.

**Zgodnie z decyzją Komisji właściwe organy Państw Członkowskich dokonają aktualizacji informacji zgodnie z potrzebami. Charakterystyka Produktu Leczniczego niekoniecznie musi przedstawiać obecnie obowiązujący tekst.**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

<NAZWA WŁASNA> 60 mg tabletki powlekane/tabletki  
<NAZWA WŁASNA> 90 mg tabletki powlekane/tabletki  
<NAZWA WŁASNA> 120 mg tabletki powlekane/tabletki

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletki powlekana/tabletka zawiera 60 mg, 90 mg lub 120 mg etorykoksylu.  
Substancje pomocnicze patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana/tabletka

Tabletki 60 mg: zielone tabletki, o kształcie przypominającym przekrój jabłka, dwuwypukłe,  
<z wytłoczonym napisem '447' po jednej stronie i 'MSD' po drugiej stronie>.

Tabletki 90 mg: białe tabletki, o kształcie przypominającym przekrój jabłka, dwuwypukłe,  
<z wytłoczonym napisem '454' po jednej stronie i 'MSD' po drugiej stronie>.

Tabletki 120 mg: jasno-zielone tabletki, o kształcie przypominającym przekrój jabłka, dwuwypukłe,  
<z wytłoczonym napisem '541' po jednej stronie i 'MSD' po drugiej stronie>.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt wskazany jest w leczeniu objawowym choroby zwyrodnieniowej stawów (ChZS),  
reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) oraz w leczeniu bólu i objawów stanu zapalnego stawów  
w ostrej fazie dny moczanowej.

Decyzję o przepisaniu selektywnego inhibitora COX-2 należy podejmować na podstawie oceny  
indywidualnych zagrożeń mogących wystąpić u pacjenta (patrz punkty 4.3, 4.4).

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

<NAZWA WŁASNA> przeznaczony jest do stosowania doustnego i może być przyjmowany  
niezależnie od posiłków. Działanie leku może rozpocząć się szybciej, jeśli <NAZWA WŁASNA>  
zostanie przyjęty na czczo. Należy to wziąć pod uwagę w przypadku konieczności uzyskania  
szybkiego działania przeciwbólowego.

*Choroba zwyrodnieniowa stawów*

Zalecana dawka wynosi 60 mg, jeden raz na dobę.

*Reumatoidalne zapalenie stawów*

Zalecana dawka wynosi 90 mg, jeden raz na dobę.

*Ostre zapalenie stawów w przebiegu dny moczanowej*

Zalecana dawka wynosi 120 mg, jeden raz na dobę. Etorykoksyl w dawce 120 mg należy stosować  
wyłącznie w okresie nasilenia objawów dny moczanowej. Podczas badań klinicznych u pacjentów z  
dną moczanową o ostrym przebiegu etorykoksyl podawano przez 8 dni.

Stosowanie większych dawek niż zalecane w poszczególnych wskazaniach nie wykazało większej skuteczności działania preparatu, bądź nie przeprowadzono odpowiednich badań. Z tego względu, dawki zalecane do stosowania w poszczególnych wskazaniach są maksymalnymi zalecanymi dawkami:

Dawka zalecana w ChZS nie powinna być większa niż 60 mg jeden raz na dobę.

Dawka zalecana w RZS nie powinna być większa niż 90 mg jeden raz na dobę.

Dawka zalecana w dniu moczanowej o ostrym przebiegu nie powinna być większa niż 120 mg jeden raz na dobę, leczenie z zastosowaniem takiej dawki może trwać maksymalnie 8 dni.

Ryzyko powikłań ze strony układu krążenia w związku ze stosowaniem etorykoksylu może zwiększać się wraz z wielkością dawki i długością leczenia, z tego względu preparat należy stosować jak najkrócej, w najmniejszej skutecznej dawce dobowej. Należy okresowo dokonywać ponownej oceny potrzeby stosowania preparatu łagodzącego objawy oraz stopnia odpowiedzi na leczenie, zwłaszcza u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.8 i 5.1).

*Osoby w podeszłym wieku:* Nie jest konieczne dostosowanie dawki preparatu u pacjentów w podeszłym wieku.

*Niewydolność wątroby:* U pacjentów z łagodną niewydolnością wątroby (5-6 punktów wg skali Child i Pugh) nie należy stosować dawki większej niż 60 mg jeden raz na dobę. U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby (7-9 punktów wg skali Child i Pugh) nie należy stosować zalecanej dawki większej niż 60 mg **co drugi dzień**.

U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby zalecana jest ostrożność, z powodu ograniczonej ilości danych klinicznych. Brak odpowiednich badań klinicznych dotyczących stosowania preparatu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby ( $\geq 10$  punktów wg skali Child i Pugh). Z tego względu stosowanie preparatu u tych pacjentów jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3, 4.4 oraz 5.2).

*Niewydolność nerek:* Nie jest konieczne dostosowanie dawki preparatu u pacjentów z klirensiem kreatyniny wynoszącym  $\geq 30$  ml/min. (patrz punkt 5.2). Stosowanie etorykoksylu u pacjentów z klirensiem kreatyniny wynoszącym  $< 30$  ml/min. jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 oraz 4.4).

*Stosowanie u dzieci:* Stosowanie etorykoksylu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 16 lat jest przeciwwskazane.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Wcześniejsze występowanie nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkt 6.1).

Czynna choroba wrzodowa lub krwawienie z przewodu pokarmowego.

Pacjenci, u których po podaniu kwasu acetylosalicylowego lub innego niesteroidowego leku przeciwzapalnego (NLPZ), w tym inhibitorów cyklooksygenazy 2 (COX-2) wystąpił: skurcz oskrzeli, ostry nieżyt nosa, polipy nosa, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka lub reakcje typu alergicznego.

Ciąża i karmienie piersią (patrz punkty 4.6 i 5.3).

Ciężka niewydolność wątroby (albumina w surowicy  $< 25$  g/l lub  $\geq 10$  punktów wg skali Child i Pugh).

Szacunkowy klirens kreatyniny  $< 30$  ml/min.

Dzieci i młodzież w wieku poniżej 16 lat.

Zapalenie błony śluzowej jelit.

Zastoinowa niewydolność mięśnia sercowego (NYHA II-IV).

Pacjenci z nadciśnieniem, którzy nie mieli właściwie kontrolowanego ciśnienia tętniczego krwi.

Rozpoznana choroba niedokrwienności serca, choroba naczyń obwodowych i (lub) choroba naczyń mózgowych.

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

##### *Wpływ na przewod pokarmowy*

U pacjentów leczonych etorykoksybem obserwowano występowanie zaburzeń w obrębie górnego odcinka przewodu pokarmowego [perforacje, owrzodzenia, krwawienia (POK)]; niektóre z nich prowadziły do zgonu.

Należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia pacjentów, u których istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań w obrębie górnego odcinka przewodu pokarmowego podczas leczenia NLPZ. Dotyczy to pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów stosujących jednocześnie inne leki z grupy NLPZ lub kwas acetylosalicylowy, pacjentów z przebytą chorobą w obrębie górnego odcinka przewodu pokarmowego, taką jak owrzodzenie lub krwawienie.

Podczas jednoczesnego stosowania etorykoksybu i kwasu acetylosalicylowego (nawet małych dawek) istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia dalszych działań niepożądanych w obrębie górnego odcinka przewodu pokarmowego (owrzodzenia lub inne zaburzenia żołądkowo-jelitowe). Długotrwałe badania kliniczne nie wykazały istotnej różnicy bezpieczeństwa stosowania na układ pokarmowy, pomiędzy selektywnymi inhibitorami COX-2 podawanymi z kwasem acetylosalicylowym, a NLPZ podawanymi z kwasem acetylosalicylowym (patrz punkt 5.1).

##### *Wpływ na układ sercowo-naczyniowy*

Z danych klinicznych wynika, że leki z grupy selektywnych inhibitorów COX-2 mogą być związane z występowaniem niepożądanych zdarzeń zakrzepowych (zwłaszcza zawału serca i udaru mózgu) w porównaniu do placebo i niektórych NLPZ. Ze względu na to, że ryzyko zaburzeń sercowo-naczyniowych w trakcie stosowania etorykoksybu może zwiększać się w zależności od dawki i okresu terapii, należy zastosować najkrótszy możliwy okres leczenia i najmniejszą dawkę dobową. Potrzeba objawowego leczenia przeciwbólowego i reakcja pacjenta na leczenie powinny być okresowo oceniane, zwłaszcza u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów (patrz punkty 4.2, 4.3, 4.8 i 5.1).

Pacjenci, u których istnieje istotne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ze strony układu krążenia (np. z nadciśnieniem tętniczym, hiperlipidemią, cukrzycą, osoby palące) mogą być leczeni etorykoksybem jedynie po gruntownym rozważeniu celowości takiej terapii (patrz punkt 5.1).

Wybiórcze inhibitory COX-2 nie mogą zastępować kwasu acetylosalicylowego w profilaktyce chorób układu sercowo-naczyniowego ze względu na brak działania przeciwplateletowego. Z tego względu, nie należy przerywać leczenia przeciwplateletowego (patrz punkty 4.5 i 5.1).

##### *Wpływ na nerki*

Prostaglandyny powstające w nerkach mogą pełnić rolę wyrównawczą w utrzymywaniu przepływu nerkowego. Z tego względu, w warunkach zaburzonego przepływu nerkowego stosowanie etorykoksybu może powodować zmniejszenie powstawania prostaglandyn, a wtórnie - zmniejszenie przepływu krwi przez nerki i zaburzenie czynności nerek. Największe ryzyko wystąpienia takiego działania istnieje u pacjentów z wcześniej występującym znacznym zaburzeniem czynności nerek, niewyrównaną niewydolnością serca lub marskością wątroby. U tych pacjentów należy rozważyć monitorowanie czynności nerek.

### *Zatrzymanie płynów w organizmie, obrzęki i nadciśnienie*

Podobnie jak w przypadku innych preparatów hamujących wytwarzanie prostaglandyn, u pacjentów przyjmujących etorykoksyb obserwowano zatrzymanie płynów, obrzęki i nadciśnienie tętnicze krwi. Należy zachować ostrożność podczas stosowania preparatu u pacjentów z niewydolnością serca, zaburzeniami czynności lewej komory serca lub nadciśnieniem tętniczym krwi oraz u pacjentów z istniejącymi już obrzękami, niezależnie od ich przyczyny. W przypadku pogorszenia stanu zdrowia tych pacjentów, należy podjąć odpowiednie czynności, w tym przerwać stosowanie etorykoksybu.

Stosowanie etorykoksybu może być związane z częstszymi przypadkami wystąpienia ciężkiego nadciśnienia tętniczego w porównaniu z innymi NLPZ i selektywnymi inhibitorami COX-2, zwłaszcza po zastosowaniu dużych dawek. Z tego względu, należy zwrócić szczególną uwagę na konieczność monitorowania ciśnienia tętniczego krwi podczas leczenia etorykoksybem. Jeśli zwiększy się znacząco ciśnienie tętnicze krwi, należy rozważyć alternatywną metodę leczenia.

### *Wpływ na wątrobę*

W badaniach klinicznych u około 1 % pacjentów leczonych do roku etorykoksybem w dawce 60 mg lub 90 mg na dobę, nastąpiło zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) i (lub) aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) (około trzykrotne lub większe przekroczenie górnej granicy wartości prawidłowych).

Każdy pacjent, u którego wystąpiły podmiotowe i (lub) przedmiotowe objawy, wskazujące na zaburzenia czynności wątroby lub u którego wystąpiły nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby powinien być monitorowany. Jeśli wystąpią objawy niewydolności wątroby lub zostanie stwierdzone utrzymywanie się nieprawidłowych wyników (ponad trzykrotne przekroczenie górnej granicy wartości prawidłowych), należy przerwać stosowanie etorykoksybu.

### *Ogólne*

Jeżeli podczas leczenia wystąpi pogorszenie czynności opisanych powyżej układów/narządów, należy podjąć właściwe postępowanie lecznicze i rozważyć przerwanie leczenia etorykoksybem. Należy zapewnić odpowiednią opiekę medyczną podczas stosowania etorykoksybu u osób w wieku podeszłym oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, wątroby lub serca.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania etorykoksybu u pacjentów odwodnionych. Wskazane jest nawodnić pacjentów przed rozpoczęciem leczenia etorykoksybem.

W okresie post-marketingowym, podczas stosowania NLPZ i niektórych selektywnych inhibitorów COX-2 odnotowano bardzo rzadko występowanie ciężkich reakcji skórnych, niektóre z nich kończące się zgonem, w tym złuszczone zapalenie skóry, zespołu Stevensa-Johnsona i martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka (patrz punkt 4.8). Ryzyko wystąpienia tych działań jest prawdopodobnie największe na początku terapii, większość powikłań notowano w ciągu pierwszego miesiąca leczenia. Poważne reakcje nadwrażliwości (takie jak anafilaksja i obrzęk naczynioruchowy) odnotowano u pacjentów otrzymujących etorykoksyb (patrz punkt 4.8). Niektóre selektywne inhibitory COX-2 były związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia reakcji skórnych u pacjentów, u których występowała alergia na niektóre leki. Należy przerwać stosowanie etorykoksybu w wypadku wystąpienia pierwszych objawów wysypki skórnej, zmian na błonach śluzowych lub jakichkolwiek innych objawów nadwrażliwości.

Etorykoksyb może maskować gorączkę i inne objawy stanu zapalnego lub infekcji.

Należy zachować ostrożność stosując etorykoksyb jednocześnie z warfaryną lub innymi doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi (patrz punkt 4.5).

Stosowanie etorykoksybu, jak i innych produktów leczniczych będących inhibitorami cyklooksygenazy / syntezy prostaglandyn nie jest zalecane u kobiet planujących ciążę (patrz punkt 4.6, 5.1 i 5.3).

<NAZWA WŁASNA> zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy Lappa lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

#### 4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

##### *Interakcje farmakodynamiczne*

*Doustne leki przeciwzakrzepowe:* U osób przyjmujących długotrwale warfarynę, podawanie etorykoksylu w dawce 120 mg na dobę było związane ze zwiększeniem o około 13 % międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego (ang. International Normalized Ratio, INR) czasu protrombinowego. Z tego względu, należy kontrolować czas protrombinowy u pacjentów otrzymujących preparaty o działaniu przeciwzakrzepowym, szczególnie w pierwszych dniach leczenia etorykoksylem lub po zmianie jego dawki (patrz punkt 4.4).

*Leki moczopędne, inhibitory konwertazy angiotensyny (inhibitory ACE) i antagoniści receptora angiotensyny II:* NLPZ mogą zmniejszać działanie leków moczopędnych i innych leków przeciwnadciśnieniowych. U niektórych pacjentów z zaburzoną czynnością nerek (np. u pacjentów odwodnionych lub u pacjentów w wieku podeszłym z zaburzoną czynnością nerek) jednoczesne stosowanie inhibitora ACE lub antagonisty receptora angiotensyny II i leków hamujących cyklooksygenazę może powodować dalsze, zwykle odwracalne, zaburzenia czynności nerek, w tym możliwą ostrą niewydolność nerek. Należy rozważyć możliwość wystąpienia interakcji u pacjentów stosujących etorykoksyl jednocześnie z inhibitorami konwertazy angiotensyny lub antagonistami receptora angiotensyny II. Dlatego kombinację leków należy stosować ostrożnie, zwłaszcza u osób starszych. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni. Należy też rozważyć monitorowanie czynności nerek po rozpoczęciu leczenia towarzyszącego, a także okresowo w okresie późniejszym.

*Kwas acetylosalicylowy:* W badaniu przeprowadzonym z udziałem zdrowych ochotników stwierdzono, że w stanie równowagi stacjonarnej etorykoksyl w dawce 120 mg jeden raz na dobę, nie wywierał wpływu na działanie antyagregacyjne kwasu acetylosalicylowego (81 mg jeden raz na dobę). Etorykoksyl może być stosowany jednocześnie z małymi dawkami kwasu acetylosalicylowego podawanymi profilaktycznie w chorobach układu krążenia. Jednakże, jednoczesne stosowanie kwasu acetylosalicylowego w małych dawkach i etorykoksylu może zwiększyć częstość występowania owrzodzeń przewodu pokarmowego lub innych zaburzeń w porównaniu do stosowania samego etorykoksylu. Nie jest zalecane jednoczesne stosowanie etorykoksylu z kwasem acetylosalicylowym w większych dawkach niż stosowane w profilaktyce chorób układu krążenia lub z innymi lekami z grupy NLPZ. (Patrz punkt 5.1 oraz 4.4)

*Cyklosporyna i takrolimus:* Nie badano interakcji tych preparatów z etorykoksylem, jednakże jednoczesne stosowanie cyklosporyny lub takrolimusu z lekami z grupy NLPZ może zwiększać działanie cyklosporyny lub takrolimusu, uszkadzające nerki. Należy monitorować czynność nerek podczas jednoczesnego stosowania etorykoksylu z cyklosporyną lub takrolimusem.

##### *Interakcje farmakokinetyczne*

##### *Wpływ etorykoksylu na parametry farmakokinetyczne innych leków*

*Lit:* Leki z grupy NLPZ powodują zmniejszenie wydalania litu przez nerki i w związku z tym zwiększenie stężenia litu w osoczu. Jeśli jest to konieczne należy kontrolować stężenie litu we krwi i dostosować jego dawkę zarówno podczas skojarzonego stosowania, jak i po odstawieniu leku z grupy NLPZ.

*Metotreksat:* Przeprowadzono dwa badania, w których stosowano etorykoksyl w dawce 60 mg, 90 mg lub 120 mg, jeden raz na dobę, przez 7 dni u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, przyjmujących metotreksat raz na tydzień w dawkach od 7,5 mg do 20 mg. Etorykoksyl w dawkach 60 mg i 90 mg nie wpływał na stężenie metotreksatu w osoczu ani na klirens nerkowy metotreksatu. W jednym badaniu, etorykoksyl w dawce 120 mg nie wpływał na stężenie, a w drugim badaniu,



etorykoksyb w dawce 120 mg zwiększał stężenie metotreksatu w osoczu o 28 % i zmniejszał klirens nerkowy metotreksatu o 13 %. Pacjentów przyjmujących jednocześnie etorykoksyb i metotreksat należy obserwować pod kątem wystąpienia działania toksycznego metotreksatu.

*Doustne środki antykoncepcyjne:* Podczas jednoczesnego stosowania etorykoksytu w dawce 60 mg z doustnym środkiem antykoncepcyjnym zawierającym 35 µg etynyloestradolu (EE) oraz 0,5 do 1 mg noretynodronu przez 21 dni, stwierdzono zwiększenie wartości  $AUC_{0-24 \text{ godz.}}$  EE w stanie równowagi stacjonarnej o 37 %. Etorykoksyb podawany w dawce 120 mg z tym samym doustnym środkiem antykoncepcyjnym, jednocześnie lub w odstępie 12 godzin, wpływał na zwiększenie wartości  $AUC_{0-24 \text{ godz.}}$  EE w stanie równowagi stacjonarnej od 50 % do 60 %. Wybierając doustny środek antykoncepcyjny stosowany jednocześnie z etorykoksybem, należy rozważyć zwiększenie stężenia EE. Wzrost stężenia EE może zwiększać występowanie działań niepożądanych związanych z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi (np. żylne incydenty zakrzepowe u kobiet z grupy ryzyka).

*Hormonalna terapia zastępcza:* Podczas stosowania hormonalnej terapii zastępczej zawierającej sprzężone estrogeny (np. PREMARIN <lub nazwa własna lokalna> w dawce 0,625 mg) jednocześnie z etorykoksybem w dawce 120 mg przez 28 dni, stwierdzono zwiększenie średniej wartości  $AUC_{0-24 \text{ godz.}}$  w stanie równowagi stacjonarnej niesprężonych estrogenów: estronu (41 %), ekwiliny (76 %) i 17-β-estradolu (22 %). Skutek działania etorykoksytu w dawkach 60 mg i 90 mg podczas długotrwałej terapii nie został przebadany. Wpływ etorykoksytu w dawce 120 mg na stężenie zależne od czasu ( $AUC_{0-24 \text{ godz.}}$ ) estrogenowych komponentów preparatu PREMARIN <lub nazwa własna lokalna> był mniejszy niż połowa obserwowanego podczas gdy preparat PREMARIN <lub nazwa własna lokalna> podawany był w monoterapii a jego dawkę zwiększono z 0,625 do 1,25 mg. Znaczenie kliniczne tych danych nie jest znane, a podawanie większych dawek preparatu PREMARIN <lub nazwa własna lokalna> jednocześnie z etorykoksybem nie zostało przebadane. Wybierając pomenopauzalną hormonalną terapię zastępczą stosowaną jednocześnie z etorykoksybem, należy wziąć pod uwagę zwiększenie stężenia estrogenów, ponieważ wzrost stężenia estrogenów mógłby zwiększyć ryzyko działań niepożądanych związanych z HTZ.

*Prednizon/prednizolon:* W badaniach klinicznych dotyczących interakcji, etorykoksyb nie wywierał klinicznie znaczącego wpływu na farmakokinetykę prednizonu/prednizolonu.

*Digoksyna:* Etorykoksyb stosowany w dawce 120 mg, jeden raz na dobę, przez 10 dni u ochotników, w stanie równowagi stacjonarnej nie wpływał na wartość  $AUC_{0-24 \text{ godz.}}$  digoksyny ani na jej wydalanie przez nerki. Stwierdzono zwiększenie stężenia maksymalnego ( $C_{\text{maks}}$ ) digoksyny (o około 33 %). Na ogół nie miało ono istotnego znaczenia klinicznego u większości pacjentów. Niemniej jednak, pacjentów, u których istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia działania toksycznego digoksyny, należy obserwować podczas jednoczesnego stosowania tego preparatu z etorykoksybem.

#### *Wpływ etorykoksytu na leki metabolizowane z udziałem sulfotransferaz*

Etorykoksyb jest inhibitorem ludzkiej sulfotransferazy, szczególnie jej izoenzymu SULT1E1. Wykazano, że etorykoksyb zwiększa stężenie etynyloestradolu w surowicy. Obecnie istnieje mało danych dotyczących działania sulfotransferaz i trwają badania nad znaczeniem klinicznym tych enzymów dla metabolizmu wielu preparatów. W związku z tym, zalecane jest zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania etorykoksytu z innymi preparatami, metabolizowanymi w pierwszej kolejności przy udziale sulfotransferaz (np. salbutamol w postaci doustnej, minoksydyl).

#### *Wpływ etorykoksytu na leki metabolizowane z udziałem izoenzymów cytochromu P*

Na podstawie badań *in vitro* stwierdzono, że nie należy spodziewać się, iż etorykoksyb hamuje izoenzym cytochromu P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 oraz 3A4. W badaniu z udziałem zdrowych ochotników, u których stosowano etorykoksyb w dawce 120 mg, jeden raz na dobę, nie stwierdzono zmian w aktywności wątrobowego izoenzymu CYP3A4, ocenionej na podstawie testu oddechowego po podaniu erytromycyny.

### *Wpływ innych leków na farmakokinetykę etorykoksybu*

W głównym szlaku metabolicznym etorykoksybu biorą udział enzymy układu CYP. Metabolizm etorykoksybu *in vivo* zachodzi z udziałem CYP3A4. Badania *in vitro* wskazują, że CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 oraz CYP2C19 również mogą katalizować procesy głównego szlaku metabolicznego etorykoksybu, lecz stopień ich udziału nie został określony w badaniach *in vivo*.

*Ketokonazol*: Ketokonazol, silny inhibitor CYP3A4, stosowany u zdrowych ochotników w dawce 400 mg, jeden raz na dobę, przez 11 dni, nie wpływał na farmakokinetykę pojedynczej, 60 mg dawki etorykoksybu (wzrost AUC o 43 %) w sposób klinicznie istotny.

*Ryfampicyna*: Podczas jednoczesnego stosowania etorykoksybu i ryfampicyny, będącej silnym induktorem enzymów układu CYP, następowało zmniejszenie stężenia etorykoksybu w osoczu o 65 %. Z tego powodu podczas jednoczesnego stosowania etorykoksybu i ryfampicyny może dojść do nawrotu objawów choroby. Pomimo to nie należy zwiększać dawki etorykoksybu, gdyż nie badano preparatu w połączeniu z ryfampicyną w dawkach większych od zalecanych w poszczególnych wskazaniach (patrz punkt 4.2).

*Leki zobojętniające*: Leki zobojętniające nie wpływają na farmakokinetykę etorykoksybu w sposób klinicznie istotny.

## **4.6 Ciąża i laktacja**

### *Ciąża*

Nie zaleca się stosowania etorykoksybu, podobnie jak innych preparatów będących inhibitorami COX-2, u kobiet planujących ciążę.

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania etorykoksybu u kobiet będących w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ etorykoksybu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Nie jest znane potencjalne niebezpieczeństwo dotyczące stosowania u kobiet w ciąży. Etorykoksyb, tak jak inne preparaty hamujące syntezę prostaglandyn, może powodować niedowład macicy oraz przedwczesne zamknięcie przewodu tętniczego (*ductus arteriosus*) w ostatnim trymestrze ciąży. Stosowanie etorykoksybu jest przeciwwskazane w ciąży (patrz punkt 4.3). Jeżeli podczas leczenia kobieta zajdzie w ciążę, należy przerwać stosowanie etorykoksybu.

### *Laktacja*

Nie wiadomo czy etorykoksyb przenika do mleka kobiecego. Etorykoksyb przenika do mleka karmiących szczurów. Kobiety stosujące etorykoksyb nie powinny karmić piersią. (Patrz punkty 4.3 oraz 5.3)

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu**

Pomimo, że nie przeprowadzono badań określających wpływ etorykoksybu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu, pacjenci, u których podczas terapii etorykoksybem wystąpią zawroty głowy lub senność, powinni wstrzymać się od prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

## **4.8 Działania niepożądane**

W badaniach klinicznych obejmujących grupę około 4800 osób, w tym około 3400 pacjentów z ChZS, RZS lub przewlekłym bólem okolicy lędźwiowo-krzyżowej, określono bezpieczeństwo stosowania etorykoksybu (około 600 pacjentów z ChZS lub RZS leczono przez okres jednego roku lub dłużej).

W badaniach klinicznych profil działań niepożądanych obserwowanych u pacjentów z ChZS i u pacjentów z RZS leczonych etorykoksybem przez okres jednego roku lub dłużej był zbliżony.

W badaniu klinicznym dotyczącym dny moczanowej o ostrym przebiegu pacjenci byli leczeni etorykoksybem w dawce 120 mg, jeden raz na dobę przez osiem dni. Działania niepożądane obserwowane w tym badaniu były zbliżone do obserwowanych w badaniu dotyczącym ChZS, RZS i przewlekłego bólu okolicy lędźwiowo-krzyżowej.

Po wprowadzeniu preparatu na rynek lub w badaniach klinicznych, wśród pacjentów z ChZS, RZS lub przewlekłym bólem okolicy lędźwiowo-krzyżowej leczonych etorykoksybem w dawce 60 mg lub 90 mg, przez okres do 12 tygodni, odnotowano niżej wymienione działania niepożądane, występujące częściej niż w przypadku placebo:

*[Bardzo często (>1/10), często (>1/100, <1/10), niezbyt często (>1/1000, <1/100), rzadko (>1/10 000, <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000, łącznie z pojedynczymi przypadkami)]*

**Zakażenia i infestacja:**

*Niezbyt często:* zapalenie żołądka i jelit, infekcje górnych dróg oddechowych, infekcje układu moczowego.

**Zaburzenia układu immunologicznego:**

*Bardzo rzadko:* reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy, reakcje anafilaktyczne lub anafilaktoidalne.

**Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:**

*Często:* obrzęki, zatrzymanie płynów

*Niezbyt często:* zwiększony lub zmniejszony apetyt, zwiększenie masy ciała.

**Zaburzenia psychiczne:**

*Niezbyt często:* lęk, depresja, zmniejszona sprawność umysłowa.

*Bardzo rzadko:* dezorientacja, omamy.

**Zaburzenia układu nerwowego:**

*Często:* zawroty głowy, ból głowy.

*Niezbyt często:* zaburzenia smaku, bezsensowność, parestezje lub niedoczulica, senność.

**Zaburzenia oka:**

*Niezbyt często:* niewyraźne widzenie.

**Zaburzenia ucha i błędnika:**

*Niezbyt często:* szumy uszne.

**Zaburzenia serca:**

*Niezbyt często:* zastoinowa niewydolność serca, nieswoiste zmiany w zapisie EKG, zawał mięśnia sercowego\*.

**Zaburzenia naczyń:**

*Często:* nadciśnienie tętnicze

*Niezbyt często:* uderzenia gorąca, incydenty w obrębie naczyń mózgowych.

*Bardzo rzadko:* przełom nadciśnieniowy\*.

---

\* Na podstawie analiz opartych na długoterminowych badaniach klinicznych z aktywną grupą kontrolną i kontrolowanych placebo wykazano, że selektywne inhibitory COX-2 były związane ze zwiększonym ryzykiem poważnych zakrzepowych zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym zawału mięśnia sercowego i udaru mózgu. Na podstawie istniejących danych jest mało prawdopodobne, aby całkowity wzrost ryzyka takich zdarzeń przekroczył 1 % rocznie (niezbyt często).

**Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia:**

*Niezbyt często:* kaszel, duszność, krwawienie z nosa.

*Bardzo rzadko:* skurcz oskrzeli

**Zaburzenia żołądkowo-jelitowe:**

*Często:* zaburzenia w obrębie układu pokarmowego (np. ból brzucha, wzdęcia z oddawaniem gazów, zgaga), biegunka, niestrawność, dyskomfort w nadbrzuszu, nudności.

*Niezbyt często:* wzdęcia, kwaśne odbijanie, zmiana pracy jelit, zaparcia, suchość błony śluzowej jamy ustnej, wrzód żołądka lub dwunastnicy, zespół jelita drażliwego, zapalenie przełyku, owrzodzenie w jamie ustnej, wymioty.

*Bardzo rzadko:* wrzody trawienne w tym perforacje i krwawienia z przewodu pokarmowego (głównie u osób w podeszłym wieku)

**Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:**

*Bardzo rzadko:* zapalenie wątroby

**Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:**

*Niezbyt często:* wybroczyny, obrzęk twarzy, świąd, wysypka.

*Bardzo rzadko:* pokrzywka, zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka.

**Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości:**

*Niezbyt często:* kurcze mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe lub sztywność.

**Zaburzenia nerek i dróg moczowych:**

*Niezbyt często:* białkomocz.

*Bardzo rzadko:* zaburzenia czynność nerek, włączając w to niewydolność nerek, zazwyczaj przemijające po odstawieniu leku (patrz punkt 4.4).

**Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:**

*Często:* osłabienie, zmęczenie, objawy grypopodobne.

*Niezbyt często:* ból w klatce piersiowej.

**Badania laboratoryjne:**

*Często:* zwiększenie aktywności ALAT, zwiększenie aktywności AspAT.

*Niezbyt często:* zwiększenie stężenia azotu mocznikowego w surowicy krwi, zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej, obniżenie hematokrytu, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, hiperkaliemia, zmniejszenie liczby leukocytów, zmniejszenie liczby płytek, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, zwiększenie stężenia kwasu moczowego.

Podczas stosowania leków z grupy NLPZ odnotowano następujące działania niepożądane, których nie można wykluczyć podczas terapii etorykoksybem: uszkodzenie nerek, w tym śródmiąższowe zapalenie nerek i zespół nerczycowy; uszkodzenie wątroby, w tym niewydolność wątroby, żółtaczka, zapalenie trzustki.

## 4.9 Przedawkowanie

Podczas badań klinicznych nie zaobserwowano przypadków przedawkowania etorykoksybu.

W próbach klinicznych podanie pojedynczych dawek etorykoksybu do 500 mg oraz powtarzanej przez 21 dni dawki do 150 mg na dobę nie powodowało istotnych objawów toksyczności.

W razie wystąpienia przedawkowania uzasadnione jest wdrożenie doraźnych metod postępowania, np. płukanie żołądka, kliniczna obserwacja pacjenta oraz, jeśli jest to konieczne, zastosowanie leczenia wspomagającego.

Etorykoksybu nie jest usuwany podczas hemodializy, nie wiadomo, czy jest możliwe usunięcie etorykoksybu za pomocą dializy otrzewnej.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

*Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne, niesteroidowe, koksyby*

kod ATC: M01 AH05

Etorykoksyb jest doustnym, wybiórczym w zakresie dawek klinicznych, inhibitorem cyklooksygenazy-2 (COX-2).

W badaniach z zakresu farmakologii klinicznej <NAZWA WŁASNA> w dawkach do 150 mg na dobę powodował zależne od dawki hamowanie COX-2 bez hamowania COX-1. Etorykoksyb nie hamował syntezy prostaglandyn w żołądku i nie wpływał na czynność płytek krwi.

Cyklooksygenaza jest enzymem odpowiedzialnym za powstawanie prostaglandyn. Zidentyfikowano jej dwa izoenzymy: COX-1 oraz COX-2. COX-2 jest izoenzymem indukowanym przez czynniki powodujące stan zapalny i jest odpowiedzialny za syntezę prostanoidowych mediatorów powstania bólu, stanu zapalnego i gorączki. COX-2 uczestniczy także w procesie owulacji, zagnieżdżania się komórki jajowej, zamknięcia przewodu tętniczego u płodu oraz regulacji czynności nerek i czynności ośrodkowego układu nerwowego (indukowanie gorączki, odczuwanie bólu, funkcje poznawcze). Może także brać udział w gojeniu się wrzodów. COX-2 wykryto w tkankach otaczających wrzody żołądka, lecz nie ustalono związku z procesem gojenia się tych wrzodów u ludzi.

Około 3100 pacjentów było leczonych etorykoksybem w dawce  $\geq 60$  mg przez 12 tygodni lub dłużej. Nie zaobserwowano różnicy w częstości występowania ciężkich niepożądanych zdarzeń zakrzepowych w układzie sercowo-naczyniowym pomiędzy pacjentami przyjmującymi etorykoksyb w dawce  $\geq 60$  mg, placebo lub NLPZ inny niż naproksen. Niemniej jednak, częstość występowania takich zdarzeń była większa wśród pacjentów przyjmujących etorykoksyb w porównaniu z pacjentami przyjmującymi naproksen w dawce 500 mg, dwa razy na dobę. Różnica aktywności antyagregacyjnej pomiędzy niektórymi NLPZ będącymi inhibitorami COX-1, a wybiórczymi inhibitorami COX-2 może mieć znaczenie kliniczne u tych pacjentów, u których istnieje ryzyko wystąpienia zdarzenia zakrzepowo-zatorowego. Inhibitory COX-2 zmniejszają wytwarzanie układowej prostacykliny (z tego względu prawdopodobnie również śródbłonkowej) pozostając bez wpływu na tromboksan płytkowy. Znaczenie kliniczne tych danych nie zostało określone.

W badaniu, w którym wzięło udział około 7100 pacjentów z zapaleniem kości i stawów porównywano tolerancję przez przewód pokarmowy preparatu etorykoksyb stosowanego w dawce 90 mg (dawka przekraczająca 1,5-krotnie zalecaną dawkę doustną) z diklofenakiem w dawce 150 mg. Pacjenci byli leczeni średnio przez 11 miesięcy. W badaniu zezwolono na stosowanie czynników działających osłonowo na żołądek (gastroprotekcyjnych) oraz aspiryny w niewielkiej dawce. Poniżej zamieszczamy podsumowanie danych dotyczących bezpieczeństwa dotyczącego przewodu pokarmowego i układu sercowo-naczyniowego.

Wyniki badania tolerancji przez przewód pokarmowy i bezpieczeństwa stosowania: stosowanie preparatu etorykoksyb wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ilości przypadków wycofywania się pacjentów z uczestniczenia w badaniu z powodu wystąpienia pierwotnie zdefiniowanych łącznych parametrów końcowych zdarzeń niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego oraz zdarzeń niepożądanych w postaci wyników badań laboratoryjnych związanych ze zwiększeniem aktywności enzymów wątrobowych w badaniach czynnościowych wątroby w porównaniu z diklofenakiem. Częstość występowania klinicznych działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego doprowadzających do wycofania się pacjentów z uczestniczenia w badaniu była w sposób istotny statystycznie niższa w przypadku stosowania preparatu etorykoksyb w porównaniu z diklofenakiem (odpowiednio 7,1 % vs 9,1 %). Wskaźniki dla potwierdzonych perforacji

w obrębie górnego odcinka przewodu pokarmowego, owrzodzeń oraz krwawień były takie same w przypadku stosowania etorykoksybu i diklofenaku (1,11 zdarzeń na 100 pacjentolat.)

W badaniu obserwowano następujące dodatkowe wyniki oceny bezpieczeństwa:

Dane dotyczące układu sercowo-naczyniowego:

Wskaźniki występowania poważnych zdarzeń w postaci zakrzepów: Etorykoksyb - 1,25 zdarzenia na 100 pacjentolat w porównaniu z 1,15 zdarzenia na 100 pacjentolat w przypadku stosowania diklofenaku (ryzyko względne wynosiło 1,07; przedział ufności 95 %: 0,65 %, 1,74 %). Wskaźnik występowania zawału mięśnia sercowego wynosił 0,68 vs 0,42 zdarzenia na 100 pacjentolat odpowiednio w przypadku stosowania etorykoksybu i diklofenaku. Wskaźnik występowania udaru niedokrwienego wynosił odpowiednio 0,14 vs 0,23 na 100 pacjentolat w przypadku stosowania etorykoksybu w porównaniu z diklofenakiem.

Zdarzenia ze strony układu sercowo-naczyniowego i nerek: U statystycznie istotnie większej liczby pacjentów leczonych preparatem etorykoksybem niż leczonych diklofenakiem występowały działania niepożądane związane z nadciśnieniem (11,7 % vs 5,9 %) i obrzęki (7,5 % vs 5,9 %). Obserwowano częstsze wycofywanie się pacjentów z udziału w badaniu z powodu nadciśnienia (2,3 % versus 0,7 %) i było to zjawisko statystycznie istotne. Częstość wycofywania się pacjentów z udziału w badaniu z powodu obrzęku wynosiła 0,9 % w przypadku stosowania etorykoksybu w porównaniu z 0,7 % w przypadku stosowania diklofenaku. Częstość występowania zastoinowej niewydolności serca wynosiła 0,4 % w przypadku stosowania etorykoksybu w porównaniu z 0,2 % w przypadku stosowania diklofenaku.

Zdarzenia niepożądane ze strony wątroby: Stosowanie preparatu etorykoksybu wiązało się z statystycznie istotną niższą częstością wycofywania się pacjentów z udziału w badaniu niż stosowanie diklofenaku (0,3 % w porównaniu z 5,2 %). Było to przeważnie spowodowane zwiększeniem aktywności enzymów wątrobowych w badaniach czynnościowych wątroby. W większości przypadków zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych podczas stosowania diklofenaku, które powodowało zaprzestanie jego stosowania, przekraczało trzykrotnie górną granicę wartości prawidłowych.

U pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów (ChZS) etorykoksyb w dawce 60 mg, jeden raz na dobę powodował znamienne poprawę w zmniejszaniu bólu oraz oceny przebiegu choroby przez pacjenta. Korzystny wpływ działania preparatu obserwowano już w drugiej dobie leczenia i utrzymywał się on do 52 tygodni.

U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) etorykoksyb w dawce 90 mg, jeden raz na dobę powodował znamienne poprawę w zmniejszaniu bólu, stanu zapalnego i poprawę zdolności do poruszania się. Korzystny efekt działania preparatu utrzymywał się podczas całego okresu leczenia, t.j. przez 12 tygodni.

U pacjentów, u których występują okresy zaostrzenia stanu zapalnego stawów w przebiegu dny moczanowej etorykoksyb stosowany w dawce 120 mg, jeden raz na dobę, przez 8 dni łagodził umiarkowany i ciężki ból stawów oraz stan zapalny porównywalnie do indometacyny stosowanej w dawce 50 mg, trzy razy na dobę. Zmniejszenie nasilenia bólu obserwowano już po czterech godzinach od rozpoczęcia leczenia.

Przeprowadzone badania kliniczne w celu ustalenia początku działania preparatu wykazały, że etorykoksyb działa przeciwbólowo już po 24 minutach od przyjęcia preparatu.

W dwóch 12-tygodniowych badaniach z podwójnie ślełą próbą, z oceną endoskopową, łączna częstość występowania owrzodzenia żołądka lub dwunastnicy była znamienne mniejsza wśród pacjentów leczonych etorykoksybem w dawce 120 mg, jeden raz na dobę niż wśród pacjentów leczonych naproksenem w dawce 500 mg, dwa razy na dobę, bądź ibuprofenem w dawce 800 mg, trzy razy na dobę. Częstość występowania owrzodzeń była większa w grupie pacjentów przyjmujących etorykoksyb, w porównaniu do placebo.

W zaplanowanej z góry, połączonej analizie ośmiu badań klinicznych, w których uczestniczyło około 4000 pacjentów z ChZS, RZS lub przewlekłym bólem okolicy lędźwiowo-krzyżowej oceniono częstość występowania następujących punktów końcowych: 1) przerwanie stosowania preparatu z powodu objawów niepożądanych w górnym odcinku przewodu pokarmowego; 2) przerwanie stosowania preparatu z powodu działań niepożądanych w obrębie przewodu pokarmowego; 3) wdrożenie leczenia preparatami działającymi ochronnie na błonę śluzową żołądka; 4) zastosowanie leczenia innym preparatem działającym na przewód pokarmowy. Stwierdzono zmniejszenie ryzyka wystąpienia wspomnianych działań o około 50 %, u pacjentów przyjmujących etorykoksyb (w dawce 60 mg, 90 mg lub 120 mg na dobę), w porównaniu do pacjentów przyjmujących naproksen w dawce 500 mg, dwa razy na dobę lub diklofenak w dawce 50 mg, trzy razy na dobę. Nie stwierdzono statystycznie znamienych różnic pomiędzy etorykoksybem, a placebo.

W randomizowanej, podwójnie ślepej, kontrolowanej próbie klinicznej z użyciem placebo, przeprowadzonej na grupach równoległych oceniano wpływ trwającego 15 dni leczenia preparatami: etorykoksyb (90 mg), celekoksyb (200 mg dwa razy na dobę), naproksen (500 mg dwa razy na dobę) oraz placebo na wydzielenie sodu przez nerki, ciśnienie krwi i inne parametry czynności nerek u osób w wieku od 60 do 85 lat stosujących dietę ubogosodową (200-mEq/dobę). Wpływ preparatów etorykoksyb, celekoksyb, i naproksen na wydzielenie sodu przez nerki w ciągu 2 tygodni leczenia był zbliżony. Wszystkie aktywne komparatory wykazały działanie podwyższające skurczowe ciśnienie tętnicze względem placebo; jednak stosowanie etorykoksybu wiązało się z istotnym statystycznie podwyższeniem ciśnienia w 14 dniu leczenia w porównaniu ze stosowaniem celekoksybu i naproksenu (średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowych wynosiła dla ciśnienia skurczowego krwi: etorykoksybu - 7,7 mmHg, celekoksybu - 2,4 mmHg, naproksen - 3,6 mmHg).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### *Wchłanianie*

Etorykoksyb jest dobrze wchłaniany po podaniu doustnym. Całkowita dostępność biologiczna po podaniu doustnym wynosi około 100 %. Po podawaniu preparatu w dawce 120 mg, jeden raz na dobę osobom dorosłym na czczo w celu uzyskania stanu równowagi stacjonarnej, maksymalne stężenie (średnia geometryczna  $C_{maks}$  = 3,6 µg/ml) w osoczu stwierdzono po około 1 godzinie ( $T_{maks}$ ). Średnia geometryczna pola pod krzywą ( $AUC_{0-24godz.}$ ) wynosiła 37,8 µg·godz./ml. W zakresie dawek klinicznych etorykoksyb wykazuje farmakokinetykę liniową.

Podawanie leku z posiłkiem (posiłek bogatobiałkowy) nie miało wpływu na wydłużenie czasu wchłaniania etorykoksybu w dawce 120 mg. Stopień wchłaniania był zmniejszony, co objawiało się 36 % zmniejszeniem  $C_{maks}$  i wydłużeniem  $T_{maks}$  o 2 godziny. Dane te nie mają znaczenia klinicznego. Podczas badań klinicznych etorykoksyb był podawany niezależnie od posiłków.

### *Dystrybucja*

Etorykoksyb w zakresie stężeń od 0,05 µg/ml do 5 µg/ml wiąże się w około 92 % z białkami osocza. Objętość dystrybucji ( $V_{dss}$ ) w stanie równowagi stacjonarnej wynosi u ludzi około 120 l.

Etorykoksyb przenika przez barierę łożyska u szczurów i u królików oraz przez barierę krew-mózg u szczurów.

### *Metabolizm*

Etorykoksyb jest w znacznym stopniu metabolizowany. Mniej niż 1 % dawki wykrywane jest w moczu w postaci niezmienionej. Główny szlak metaboliczny, który stanowi powstawanie pochodnej 6'-hydroksymetylowej, katalizowany jest przez enzymy układu cytochromu P450. CYP3A4 bierze udział w metabolizmie etorykoksybu *in vivo*. Badania *in vitro* wykazują, że enzymy CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 i CYP2C19 także katalizują główny szlak metaboliczny, ale ich rola jakościowa *in vivo* nie została zbadana.

U ludzi zidentyfikowano pięć metabolitów. Głównym metabolitem jest pochodna etorykoksybu: kwas 6'-karboksylowy. Powstaje on w następstwie dalszego utleniania pochodnej

6'-hydroksymetylowej. Główne metabolity nie wykazują wymiernego działania lub wykazują jedynie słabe działanie jako inhibitory COX-2. Żaden z tych metabolitów nie hamuje COX-1.

#### *Wydalanie*

Po dożylnym podaniu ochotnikom 25 mg znakowanego promieniotwórczo etorykoksylu, 70 % aktywności promieniotwórczej wykrywano w moczu, a 20 % w kale, głównie jako metabolity. Mniej niż 2 % preparatu wykrywano w postaci niezmienionej.

Eliminacja etorykoksylu następuje prawie wyłącznie w wyniku przemian metabolicznych, a następnie wydalania nerkowego. Stężenia etorykoksylu w stanie równowagi stacjonarnej osiągnięte są w ciągu 7 dni przyjmowania leku jeden raz na dobę w dawce 120 mg, ze wskaźnikiem kumulacji wynoszącym około 2, co odpowiada okresowi półtrwania fazy kumulacji wynoszącemu około 22 godzin. Klirens osoczowy dawki 25 mg podanej dożylnie określono na około 50 ml/min.

#### *Farmakokinetyka preparatu u różnych pacjentów*

*Wiek podeszły:* farmakokinetyka u osób w wieku podeszłym (65 lat i starszych) jest zbliżona do farmakokinetyki u osób młodych.

*Płeć:* farmakokinetyka etorykoksylu u mężczyzn i kobiet jest porównywalna.

*Niewydolność wątroby:* pacjenci z łagodną niewydolnością wątroby (5-6 punktów wg skali Child i Pugh), otrzymujący etorykoksyl w dawce 60 mg, jeden raz na dobę mieli zwiększone średnie AUC o 16 % w porównaniu z osobami zdrowymi, otrzymującymi taką samą dawkę. Pacjenci z umiarkowaną niewydolnością wątroby (7-9 punktów wg skali Child i Pugh) otrzymujący etorykoksyl w dawce 60 mg **co drugi dzień** mieli zbliżone średnie AUC do osób zdrowych, otrzymujących taką samą dawkę. Brak klinicznych lub farmakokinetycznych danych dotyczących stosowania preparatu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby ( $\geq 10$  punktów wg skali Child i Pugh). (Patrz punkty 4.2 oraz 4.3)

*Niewydolność nerek:* farmakokinetyka jednej dawki etorykoksylu 120 mg u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością nerek oraz u pacjentów ze krańcową niewydolnością nerek nie różniła się znacząco od farmakokinetyki u osób zdrowych. Hemodializa nie wpływa znacząco na proces eliminacji (klirens kreatyniny podczas dializy wynosił około 50 ml/min.). (Patrz punkty 4.3 oraz 4.4)

*Dzieci:* nie badano farmakokinetyki etorykoksylu u dzieci (< 12. roku życia).

W badaniu dotyczącym farmakokinetyki (n=16) przeprowadzonym w grupie młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat) farmakokinetyka u osób o masie ciała 40-60 kg, otrzymujących etorykoksyl w dawce 60 mg, jeden raz na dobę oraz u osób o masie ciała powyżej 60 kg, otrzymujących etorykoksyl w dawce 90 mg, jeden raz na dobę, była zbliżona do farmakokinetyki u osób dorosłych, otrzymujących etorykoksyl w dawce 90 mg, jeden raz na dobę. Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności etorykoksylu u dzieci. (Patrz punkt 4.2)

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W badaniach przedklinicznych nie stwierdzono genotoksycznego działania etorykoksylu. W badaniach przeprowadzonych na myszach etorykoksyl nie wykazywał działania rakotwórczego. U szczurów otrzymujących etorykoksyl jeden raz na dobę, przez około 2 lata, w dawkach ponad 2 razy większych od dobowej dawki stosowanej u ludzi (90 mg), w oparciu o ekspozycję układową, obserwowano gruczolaki wątrobowokomórkowe oraz gruczolaki pęcherzykowe tarczycy. Gruczolak wątrobowokomórkowy oraz gruczolak pęcherzykowy tarczycy są następstwem indukcji CYP w wątrobie szczurów zachodzącej w swoistym dla tego gatunku mechanizmie. Etorykoksyl nie powoduje indukcji CYP3A w wątrobie u ludzi.



W badaniach przeprowadzonych na szczurach, toksyczne działanie etorykoksylu na przewod pokarmowy zwiększało się wraz ze zwiększeniem dawki i okresu działania preparatu. W trwającym 14 tygodni badaniu dotyczącym toksyczności etorykoksylu powodował owrzodzenia przewodu pokarmowego u szczurów, gdy stężenie preparatu było większe od stężenia po podaniu dawki terapeutycznej u ludzi. W badaniach dotyczących toksyczności, trwających 53 i 106 tygodni, owrzodzenia przewodu pokarmowego u szczurów obserwowano również przy stężeniu preparatu porównywalnym do osiąganego po podaniu dawki terapeutycznej u ludzi. U psów, przy większym stężeniu, stwierdzono zaburzenia czynności nerek i przewodu pokarmowego.

W badaniach przeprowadzonych na szczurach, dotyczących toksycznego wpływu na zdolności reprodukcyjne, etorykoksyl nie wykazał działania teratogennego, gdy stosowany był w dawkach 15 mg/kg mc. na dobę (stanowi to około 1,5 raza większą dawkę od dawki dobowej stosowanej u ludzi [90 mg] w oparciu o narażenie układowe). U królików nie obserwowano deformacji zewnętrznych bądź w obrębie układu kostnego płodów związanych ze stosowanym leczeniem. Zaobserwowano niezależną od dawki, niewielką liczbę zaburzeń układu sercowo-naczyniowego występującą u królików leczonych etorykoksylem. U szczurów i królików nie obserwowano zaburzeń rozwoju zarodka lub płodu przy narażeniu układowym równym lub mniejszym od odpowiedniego narażenia u ludzi podczas stosowania dawki dobowej (90 mg). Niemniej jednak, stwierdzono zmniejszenie przeżycia zarodków/płodów przy narażeniu większym lub równym 1,5 narażenia u ludzi. (Patrz punkty 4.3 oraz 4.6)

Etorykoksyl przenika do mleka samic szczurów i osiąga w nim stężenie 2-krotnie większe od stężenia w osoczu. Obserwowano zmniejszenie masy ciała młodych szczurów karmionych mlekiem samic, którym w okresie laktacji podawano etorykoksyl.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

*Rdzeń tabletki:* wapnia wodorofosforan bezwodny, kroskarmeloza sodowa, magnezu stearynian, celuloza mikrokrystaliczna.

*Warstwa powlekająca tabletkę:* wosk Carnauba, laktoza jednowodna, hypromeloza, tytanu dwutlenek (E 171), glicerolu trioctan. Tabletki 60 mg i 120 mg zawierają również lak indygotyny (E132) oraz żelaza żółty tlenek (E172).

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres trwałości**

2 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Butelki: przechowywać szczelnie zamknięte.

Blistry: przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry Al/Al zawierające po 7, 14 lub 28 tabletek w tekturowym pudełku.

**6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania i usuwania jego pozostałości**

Brak szczególnych wymagań.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

**8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

**ANEKS IV**

**WARUNKI UDZIELENIA POZWOLENIA NA WPROWADZENIE DO OBROTU**

## Działania uzupełniające podmiotu odpowiedzialnego posiadającego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

Zgodnie z żądaniem CHMP, podmiot odpowiedzialny wyraził zgodę przedstawić działania uzupełniające zamieszczone w tabeli poniżej:

Obszar	Opis
kliniczny 1	Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się poinformować CHMP o wyniku badań MEDAL i EDGE II nad bezpieczeństwem sercowo-naczyniowym i żołądkowo-jelitowym po ich zakończeniu a w razie konieczności dostarczyć niezbędnych aktualizacji.
kliniczny 2	Kontynuowanie monitorowania działania etorykoksybu na pacjentów w Naukowej Bazie Danych Medycyny Ogólnej (GPRD) i dokonać oceny korzyści z badania/badań obserwacyjnego(-ych). Przedstawienie CHMP opisowego protokołu badań.
kliniczny 3	Dalsze zmiany w ChPL zostaną niezwłocznie przekazane pracownikom służby zdrowia i zamieszczone w materiałach drukowanych i na stronach internetowych poświęconych produktom.
kliniczny 4	Wykonanie planu zarządzania ryzykiem, o czym poinformowano CHMP podczas spotkania Komitetu w maju 2005 r. i podkreślono w sprawozdaniu oceniającym w dniu 10 maja 2005 r.