

ANEXA I

**LISTA CU DENUMIRILE COMERCIALE, FORMELE FARMACEUTICE,
CONCENTRAȚIA MEDICAMENTELOR, CALEA DE ADMINISTRARE,
SOLICITANȚII/DEȚINĂTORII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ ÎN STATELE
MEMBRE**

<u>Statul Membru</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Numele inventat</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
Austria	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau - City - Straße 6 A-1220 Wien Austria	Arcoxia	90 mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Belgia	Merck Sharp and Dohme Chasussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Belgium	Arcoxia	90 mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Republica Cehă	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 NL-2031 BN Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Cipru	Merck Sharp & Dohme BV. Waarderweg 39 NL-2031 BN Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Danemarca	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 Postbox 581 NL 2031 BN Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Estonia	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Estonia	Arcoxia	90 mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Finlanda	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, P.O Box 581 NL-2031 BN Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	Comprimate filmate	Administrare orală

<u>Statul Membru</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Numele inventat</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
Franța	Merck Sharp Dohme Chibret 3 avenue Hoche 75114 Paris Cedex 8 France	Arcoxia	90 mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Germania	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Germany	Arcoxia	90 mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Grecia	VIANEX S.A. Tatoiou Street Nea Erythrea 14671 Greece	Arcoxia	90 mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Ungaria	Merck Sharp & Dohme Magyarország Kft. Alkotás utca 50 1123 Budapest Hungary	Arcoxia	90 mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Islanda	Merck Sharp & Dohme - Regulatory Affairs Iceland Smedeland 8 DK-2600 Glostrup Danmark	Arcoxia	90 mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Irlanda	Merck Sharp and Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9B4 England	Arcoxia	90 mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Italia	Merck Sharp & Dohme S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Roma Italy	Arcoxia	90 mg	Comprimate filmate	Administrare orală

<u>Statul Membru</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Numele inventat</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
Letonia	SIA Merck Sharp & Dohme Latvija Skanstes 13 Riga, LV-1013 Latvia	Arcoxia	90 mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Lituania	UAB„Merck Sharp & Dohme“ Lenktoji str. 27/ Kestucio str. 59 LT-08124 Vilnius Lithuania	Arcoxia	90 mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme Chaussee de Waterloo 1135 B – 1180 Bruxelles Belgium	Arcoxia	90 mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Malta	Merck, Sharp & Dohme Ltd. Hertfordshire Road Hoddesdon Hertsfordshire EN11 9BU United Kindgdom	Arcoxia	90 mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Olanda	Merck Sharp & Dohme B.V. Waanderweg 39 NL-2031 BN Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Norvegia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 NL-2031 BN Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Polonia	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Chłodna 51 00-867 Warsaw Poland	Arcoxia	90 mg	Comprimate filmate	Administrare orală

<u>Statul Membru</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Numele inventat</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
Portugalia	Merck Sharp & Dohme, Lda. PRT Quinta da Fonte – Edifício Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo Paço d' Arcos Portugal	Arcoxia	90 mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Republica Slovenia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O. Box 581 NL-2031 BN Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Slovenia	Merck Sharp & Dohme inovativna zdravila d.o.o. Šmartinska 140 1000 Ljubljana Slovenia	Arcoxia	90 mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Spania	Merck Sharp & Dohme de España, S.A. Josefa Valcárcel, 38 28027 Madrid Spain	Arcoxia	90 mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Suedia	Merck Sharp & Dohme BV PO Box 581 NL-2003 PC Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Marea Britanie	Merck Sharpe & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU United Kingdom	Arcoxia	90 mg	Comprimate filmate	Administrare orală

ANEXA II

**CONCLUZIILE ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVELE MODIFICĂRII REZUMATULUI
CARACTERISTICILOR PRODUSULUI ȘI A PROSPECTULUI PREZENTATE DE CĂTRE
EMEA**

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE

Introducere

Etoricoxib este un inhibitor selectiv al COX-2 (ciclooxigenazei 2) indicat pentru ameliorarea simptomatică a osteoartritei (OA, 30-60 mg o dată pe zi), a artritei reumatoide (AR, 90 mg o dată pe zi) și a durerii și semnelor de inflamație asociate artritei gutoase acute (120 mg o dată pe zi).

Etoricoxib a fost inclus în sesizările CHMP anterioare asupra siguranței la administrare a inhibitorilor selectivi COX-2 încheiate în 2004 și 2005. Ambele proceduri de sesizare se refereau la siguranța la administrare a inhibitorilor selectivi COX-2, inclusiv etoricoxib, insistând în special pe siguranța gastrointestinală (GI) și cardiovasculară (CV). Acestea au dus la actualizarea informațiilor despre produs, pentru a include avertismentele de clasă asupra riscului de reacții adverse cardiovasculare trombotice, gastrointestinale și cutanate severe la administrarea de inhibitori selectivi ai COX-2. Alături de avertismentele și contraindicațiile de clasă, introduse pentru toți inhibitorii selectivi ai COX-2, a fost inclusă în mod specific pentru etoricoxib o contraindicație pentru pacienții hipertensivi a căror tensiune arterială este insuficient controlată din cauza dovezilor de incidență crescută a evenimentelor cardio-renale față de ceilalți inhibitori specifici ai COX-2.

În martie 2006, titularul autorizației de introducere pe piață pentru Arcoxia (etoricoxib) a depus o cerere pentru extinderea indicației autorizate pentru a include și tratamentul spondilitei anchilozante (SA) în doza zilnică recomandată de 90 mg. În timpul evaluării procedurii, au fost ridicate suspiciuni legate de siguranța la administrare a etoricoxibului 90 mg/zi la pacienții cu SA. Ca urmare a temerilor de creștere a riscului cardiovascular la administrarea zilnică a 90 mg etoricoxib, Franța a considerat că este necesară revizuirea profilului beneficiu/risc pentru Arcoxia. Prin urmare, Franța a înaintat o notificare, primită de EMEA la 19 septembrie 2007 și la 20 septembrie 2007 a fost lansată o sesizare în baza articolului 6 alineatul (12) al Regulamentului CE nr. 1084/2003 al Comisiei.

CHMP a revizuit datele transmise de titularii autorizației de introducere pe piață bazate pe studii clinice, studii de utilizare a medicamentului și raportarea spontană de reacții adverse. CHMP a evaluat datele legate de eficacitate transmise pentru SA și datele de siguranță la administrare referitoare la SA, și de asemenea în populația cu artrită reumatoidă pentru care este aprobată pentru tratament aceeași doză.

CHMP a concluzionat la 26 iunie 2008 că datele confirmă profilul de siguranță cunoscut relativ advers renovascular al etoricoxibului (hipertensiune, edem, insuficiență cardiacă congestivă), dar având risc cardiovascular trombotic similar cu diclofenacul și un anumit avantaj în ceea ce privește siguranța pentru tractul gastrointestinal superior față de naproxen și diclofenac (fără a prezenta vreun avantaj deosebit pentru tractul gastrointestinal inferior). Există puține date comparative directe pentru siguranța la administrare a anumitor AINS, alții decât diclofenac și naproxen și este, prin urmare, dificilă evaluarea riscurilor etoricoxib comparativ cu ibuprofen, ketoprofen sau alți AINS mai puțin frecvent folosiți.

Datele legate de utilizarea medicamentelor au arătat că unii pacienți cu hipertensiune arterială încep tratament cu etoricoxib. Prin urmare, CHMP recomandă intensificarea contraindicației la pacienții hipertensivi și alertează medicii că tensiunea arterială trebuie monitorizată în special în primele 2 săptămâni de la inițierea tratamentului. Personalul medical urma să primească o scrisoare de informare pentru medici (DHCP) pentru reamintirea acestor măsuri.

Datele din studiile clinice arată efecte terapeutice semnificative statistic pentru 90 mg o dată pe zi etoricoxib, administrate în doză unică pentru SA; totuși, există și o serie de date care sugerează că dozele mai mici ar putea avea la rândul lor efect. Prin urmare, CHMP recomandă ca studiile de identificare a dozelor să fie analizate pentru a identifica dacă administrarea a 60 mg o dată pe zi ar putea fi adecvată în cazul unor pacienți.

În funcție de datele disponibile revizuite, CHMP consideră că beneficiile administrării etoricoxib depășesc riscurile asociate cu administrarea acestuia în tratamentul spondilitei anchilozante.

MOTIVELE MODIFICĂRII REZUMATULUI CARACTERISTICILOR PRODUSULUI ȘI A PROSPECTULUI:

- Comitetul a analizat sesizarea pentru Arcoxia și denumirile asociate, făcută în baza articolului 6 alineatul (12) al Regulamentului CE nr. 1084/2003 al Comisiei .

Întrucât:

- Având în vedere datele disponibile, CHMP consideră că raportul beneficiu/risc pentru Arcoxia (etoricoxib) în doza de 90 mg/zi pentru indicația de spondilită anchilozantă este pozitiv; totuși, a fost recomandată revizuirea secțiunilor dedicate contraindicațiilor și avertismentelor din rezumatul caracteristicilor produsului și din prospect legate de siguranța cardio-renală.

CHMP a recomandat modificarea autorizațiilor de introducere pe piață ale căror rezumate ale caracteristicilor produsului, etichetări și prospecte sunt stabilite în Anexa III și conform condițiilor stabilite în Anexa IV.

ANEXA III

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI,
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

<ARCOXIA (vezi Anexa I)> 30 mg comprimate filmate
<ARCOXIA (vezi Anexa I)> 60 mg comprimate filmate
<ARCOXIA (vezi Anexa I)> 90 mg comprimate filmate
<ARCOXIA (vezi Anexa I)> 120 mg comprimate filmate
[Vezi Anexa I - A se completa la nivel național]

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține etoricoxib 30, 60, 90 sau 120 mg.

Excipient:

30 mg: lactoză 1,4 mg

60 mg: lactoză 2,8 mg

90 mg: lactoză 4,2 mg

120 mg: lactoză 5,6 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Comprimate 30 mg: comprimate biconvexe, de forma unui măr, de culoare albastru-verzui, marcate pe una dintre fețe cu „101”, iar pe cealaltă cu „ACX 30”.

Comprimate 60 mg: comprimate biconvexe, de forma unui măr, de culoare verde închis, marcate pe una dintre fețe cu „200”, iar pe cealaltă cu „ARCOXIA 60”.

Comprimate 90 mg: comprimate biconvexe, de forma unui măr, de culoare albă, marcate pe una dintre fețe cu „202”, iar pe cealaltă cu „ARCOXIA 90”.

Comprimate 120 mg: comprimate biconvexe, de forma unui măr, de culoare verde deschis, marcate pe una dintre fețe cu „204”, iar pe cealaltă cu „ARCOXIA 120”.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Pentru tratamentul simptomatic al bolii artrozice (BA), poliartritei reumatoide (PR), spondilitei anchilozante și al durerii și semnelor de inflamație asociate cu artrita gutoasă acută.

Decizia de a prescrie un inhibitor selectiv de COX-2 trebuie să se bazeze pe o evaluare a riscurilor globale, individuale ale pacientului (vezi pct. 4.3, 4.4).

4.2 Doze și mod de administrare

ARCOXIA se administrează pe cale orală și poate fi luat cu sau fără alimente. Atunci când ARCOXIA se administrează fără alimente, efectul medicamentului se poate instala mai rapid. Acest lucru trebuie luat în considerare atunci când este necesară remisia rapidă a simptomelor.

Deoarece riscurile cardiovasculare ale etoricoxibului pot crește cu doza și cu durata expunerii, trebuie utilizate cea mai scurtă durată posibil și cea mai mică doză zilnică eficace. Necesitatea administrării

medicamentului pentru ameliorarea simptomelor și răspunsul terapeutic trebuie reevaluate periodic, în special la pacienții cu boală artrozică (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.8 și 5.1).

Boală artrozică

Doza recomandată este de 30 mg o dată pe zi. La unii pacienți cu o ameliorare insuficientă a simptomelor, creșterea dozei la 60 mg o dată pe zi poate crește eficacitatea medicamentului. În absența unei creșteri a beneficiului terapeutic, trebuie luate în considerare alte opțiuni terapeutice.

Poliartrită reumatoidă

Doza recomandată este de 90 mg o dată pe zi.

Artrită gutoasă acută

Doza recomandată este de 120 mg o dată pe zi. Etoricoxib 120 mg trebuie utilizat doar în perioada cu simptomatologie acută. În studiile clinice privind artrita gutoasă acută, etoricoxib a fost administrat timp de 8 zile.

Spondilită anchilozantă

Doza recomandată este de 90 mg o dată pe zi.

Doze mai mari decât cele recomandate pentru fiecare indicație în parte, fie nu au demonstrat eficacitate suplimentară, fie nu au fost studiate. Ca urmare:

Doza pentru BA nu trebuie să depășească 60 mg pe zi.

Doza pentru PR și spondilita anchilozantă nu trebuie să depășească 90 mg pe zi.

Doza pentru artrita gutoasă acută nu trebuie să depășească 120 mg pe zi și durata tratamentului trebuie să fie de maxim 8 zile.

Vârstnici

La pacienții vârstnici, nu este necesară ajustarea dozelor. Similar altor medicamente, este necesară prudență la pacienții vârstnici (vezi pct. 4.4).

Insuficiență hepatică

Indiferent de indicație, la pacienții cu disfuncție hepatică ușoară (scor Child-Pugh 5-6) nu trebuie administrată o doză mai mare de 60 mg o dată pe zi. La pacienții cu disfuncție hepatică moderată (scor Child-Pugh 7-9), indiferent de indicație, nu trebuie depășită doza de 60 mg **o dată la 2 zile**; de asemenea, poate fi luată în considerare administrarea a 30 mg o dată pe zi.

Experiența clinică este limitată mai ales la pacienții cu disfuncție hepatică moderată, de aceea se recomandă prudență. Nu există experiență clinică la pacienții cu disfuncție hepatică severă (scor Child-Pugh ≥ 10); de aceea, este contraindicată administrarea medicamentului la acest grup de pacienți (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

Insuficiență renală

La pacienții cu clearance al creatininei ≥ 30 ml/min nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2). Administrarea etoricoxibului la pacienții cu clearance al creatininei < 30 ml/min este contraindicată (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Copii și adolescenți

Etoricoxib este contraindicat la copii și adolescenți cu vârsta sub 16 ani (vezi pct. 4.3).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți (vezi pct. 6.1).

Ulcer peptic activ sau hemoragie gastro-intestinală (GI) activă.

Pacienți care au prezentat bronhospasm, rinită acută, polipi nazali, edem angioneurotic, urticarie sau reacții de tip alergic în urma administrării acidului acetilsalicilic sau a altor medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inclusiv inhibitori de COX-2 (ciclooxigenază 2).

Sarcină și alăptare (vezi pct. 4.6 și 5.3).

Disfuncție hepatică severă (albuminemie <25 g/l sau scor Child-Pugh \geq 10).

Clearance renal al creatininei estimat <30 ml/min.

Copii și adolescenți cu vârsta sub 16 ani.

Boală intestinală inflamatorie.

Insuficiență cardiacă congestivă (clasa II-IV NYHA).

Pacienți cu hipertensiune arterială la care tensiunea arterială este persistent crescută peste valoarea de 140/90 mmHg și nu este controlată adecvat.

Diagnostic de boală cardiacă ischemică, boală arterială periferică și/sau boală cerebrovasculară.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Efecte gastro-intestinale

La pacienții tratați cu etoricoxib au apărut complicații la nivelul tractului gastro-intestinal superior [perforații, ulcere sau hemoragii (PUH)], unele letale.

Se recomandă prudență în tratamentul pacienților cu risc de a dezvolta complicații gastro-intestinale la AINS; în tratamentul vârstnicilor, al pacienților care folosesc concomitent orice alt AINS sau acid acetilsalicilic sau la pacienții cu antecedente de boală gastro-intestinală, cum sunt ulcerații și hemoragii gastro-intestinale.

Atunci când etoricoxib este administrat concomitent cu acid acetilsalicilic (chiar și în doze mici), există o creștere suplimentară a riscului de apariție a reacțiilor adverse gastro-intestinale (ulcerații gastro-intestinale sau alte complicații gastro-intestinale). În studii clinice pe termen lung nu s-a demonstrat o diferență semnificativă în profilul de siguranță la nivel gastro-intestinal la asocierea inhibitorilor selectivi de COX-2 și acid acetilsalicilic, *comparativ* cu asocierea AINS și acid acetilsalicilic (vezi pct. 5.1).

Efecte cardiovasculare

Studiile clinice sugerează că, în comparație cu placebo și unele AINS, clasa de medicamente inhibitori selectivi de COX-2 poate fi asociată cu risc de evenimente trombotice (în special infarct miocardic (IM) și accident vascular cerebral). Deoarece riscurile cardiovasculare ale etoricoxibului pot crește cu doza și cu durata expunerii, trebuie utilizate durata cea mai scurtă posibil și cea mai mică doză zilnică eficace. Necesitatea administrării medicamentului pentru ameliorarea simptomelor și răspunsul terapeutic trebuie reevaluate periodic, în special la pacienții cu boală artrozică (vezi pct. 4.2, 4.3, 4.8 și 5.1).

Pacienții cu factori de risc semnificativi pentru evenimente cardiovasculare (de exemplu, hipertensiune arterială, hiperlipidemie, diabet zaharat, fumat) trebuie tratați cu etoricoxib numai după o evaluare atentă (vezi pct. 5.1).

Inhibitorii selectivi de COX-2 nu sunt substituenți ai acidului acetilsalicilic în profilaxia bolilor tromboembolice cardiovasculare datorită lipsei de efect antiagregant plachetar. De aceea, terapia antiagregantă plachetară nu trebuie întreruptă (vezi mai sus pct. 4.5 și 5.1).

Efecte renale

Prostaglandinele renale pot juca un rol compensator în menținerea perfuziei renale. De aceea, în cazul în care perfuzia renală este alterată, administrarea de etoricoxib poate determina scăderea formării de prostaglandine și, ulterior, reducerea fluxului sanguin renal, astfel putând altera funcția renală. Riscul cel mai mare pentru un asemenea răspuns clinic îl prezintă pacienții care anterior tratamentului au insuficiență renală semnificativă, insuficiență cardiacă decompensată sau ciroză hepatică. La acești pacienți trebuie luată în considerare monitorizarea funcției renale.

Retenție de lichide, edeme și hipertensiune arterială

Similar altor medicamente care inhibă sinteza de prostaglandine, la pacienții tratați cu etoricoxib au fost observate retenție de lichide, edeme și hipertensiune arterială. Toate medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inclusiv etoricoxib, se pot asocia cu insuficiență cardiacă congestivă nou apărută sau recurentă. Pentru informații privind răspunsul la etoricoxib în funcție de doză, vezi pct. 5.1. Este necesară precauție la pacienții cu antecedente de insuficiență cardiacă, insuficiență ventriculară stângă sau hipertensiune arterială, precum și la cei care prezentau edeme anterior începerii tratamentului, indiferent de cauza acestora. Dacă la acești pacienți apar semne evidente de deteriorare a stării clinice, trebuie luate în considerare măsuri adecvate, inclusiv întreruperea tratamentului cu etoricoxib.

Etoricoxib, în special în doze mari, se poate asocia mai frecvent cu hipertensiune arterială care poate fi severă comparativ cu alte AINS și inhibitori selectivi de COX-2. De aceea, hipertensiunea arterială trebuie controlată înaintea tratamentului cu etoricoxib (vezi pct. 4.3), iar în timpul tratamentului cu etoricoxib trebuie acordată o atenție specială monitorizării tensiunii arteriale. Este necesară monitorizarea tensiunii arteriale pe parcursul a două săptămâni după inițierea tratamentului și în mod periodic după aceea. Dacă tensiunea arterială crește semnificativ, trebuie luat în considerare un tratament alternativ.

Efecte hepatice

În studiile clinice, la aproximativ 1% dintre pacienții tratați cu etoricoxib 30 mg, 60 mg și 90 mg zilnic, timp de până la un an, s-au raportat creșteri ale valorilor alaninaminotransferazei (ALAT) și/sau aspartataminotransferazei (ASAT) (de aproximativ trei ori sau mai mult față de limita superioară a valorilor normale).

Se recomandă monitorizarea oricărui pacient care prezintă simptome și/sau semne sugestive de disfuncție hepatică sau la care testele hepatice indică o funcție alterată. Dacă apar semne de insuficiență hepatică, sau dacă testele funcționale hepatice au valori persistent crescute (de trei ori peste limita superioară a valorilor normale), tratamentul cu etoricoxib trebuie întrerupt.

Generale

Dacă în timpul tratamentului apare o disfuncție a oricărui organ sau aparat descris mai sus, se vor lua măsuri adecvate și se va lua în considerare întreruperea tratamentului cu etoricoxib. Pacienții vârstnici, cei cu tulburări ale funcției renale, hepatice și cardiace trebuie ținuti sub observație medicală în timpul tratamentului cu etoricoxib.

Inițierea tratamentului cu etoricoxib la pacienții cu deshidratare trebuie făcută cu prudență. Se recomandă rehidratarea pacienților înainte de începerea tratamentului cu etoricoxib.

În timpul urmăririi după punerea pe piață au fost raportate foarte rar reacții tegumentare grave, unele dintre ele letale, inclusiv dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică datorate utilizării AINS și a unor inhibitori selectivi COX-2 (vezi pct. 4.8). Se pare că pacienții prezintă cel mai mare risc pentru aceste reacții la începutul perioadei de tratament, în majoritatea cazurilor debutul reacției fiind în cursul primei luni de tratament. La pacienți tratați cu etoricoxib au fost raportate reacții de hipersensibilitate severe (cum ar fi anafilaxie și edem angioneurotic) (vezi pct. 4.8). Unii inhibitori selectivi COX-2 au fost asociați cu un risc crescut de reacții tegumentare la pacienți cu antecedente de alergii medicamentoase de orice tip. Etoricoxib trebuie întrerupt la prima apariție a erupțiilor cutanate tranzitorii, a leziunilor mucoase sau a oricărui alt semn de hipersensibilitate.

Etoricoxib poate masca febra și alte semne de inflamație.

Se recomandă prudență în administrarea etoricoxibului concomitent cu warfarină sau cu alte anticoagulante orale (vezi pct. 4.5).

Nu se recomandă administrarea de etoricoxib, ca de altfel a oricărui medicament care inhibă ciclooxigenaza/sinteza prostaglandinelor, la femei care încearcă să devină gravide (vezi pct. 4.6, 5.1 și 5.3).

Comprimatele de <ARCOXIA> conțin lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacodinamice

Anticoagulante orale: La subiecții cu stare clinică stabilizată în tratament cronic cu warfarină, administrarea de etoricoxib 120 mg zilnic a fost asociată cu creșterea cu aproximativ 13% a timpului de protrombină „International Normalised Ratio” (INR). De aceea, la pacienții tratați cu anticoagulante orale trebuie monitorizat cu atenție timpul de protrombină INR, mai ales în primele zile de la începerea tratamentului cu etoricoxib sau atunci când doza de etoricoxib este modificată (vezi pct. 4.4).

Diuretice, inhibitori ai ECA (enzima de conversie a angiotensinei) și antagonoști ai receptorilor angiotensinei II: AINS pot reduce efectul diureticelor și al altor medicamente antihipertensive. La unii pacienți care prezintă funcție renală alterată (de exemplu, pacienți deshidratați sau pacienți vârstnici cu funcție renală alterată) administrarea concomitentă a unui inhibitor ECA sau a unui antagonist al receptorilor angiotensinei II cu medicamente care inhibă ciclooxigenaza poate duce la deteriorarea suplimentară a funcției renale, inclusiv posibilă insuficiență renală acută, care este de obicei reversibilă. Aceste interacțiuni trebuie luate în considerare la pacienți tratați cu etoricoxib concomitent cu inhibitori ai ECA sau cu antagonoști ai receptorilor angiotensinei II. Prin urmare, această asociere trebuie administrată cu precauție în special la vârstnici. Pacienții trebuie hidratați adecvat și trebuie acordată o atenție deosebită monitorizării funcției renale după inițierea terapiei concomitente și apoi în mod periodic.

Acid acetilsalicilic: Într-un studiu la subiecți sănătoși, la starea de echilibru, etoricoxib 120 mg administrat o dată pe zi, nu a prezentat efect asupra acțiunii antiagregante plachetare a acidului acetilsalicilic (81 mg o dată pe zi). Etoricoxib poate fi administrat concomitent cu acidul acetilsalicilic la doze ale acestuia folosite în profilaxia cardiovasculară (doze mici de acid acetilsalicilic). În orice caz, administrarea concomitentă de doze mici de acid acetilsalicilic cu etoricoxib poate duce la creșterea incidenței ulcerărilor gastro-intestinale sau a altor complicații, comparativ cu administrarea de etoricoxib în monoterapie. Nu este recomandată administrarea concomitentă a etoricoxibului cu doze de acid acetilsalicilic *mai mari* decât cele folosite în profilaxia cardiovasculară sau cu alte AINS (vezi pct. 5.1 și 4.4).

Ciclosporină și tacrolimus: Cu toate că această interacțiune nu a fost studiată cu etoricoxib, administrarea concomitentă de ciclosporină sau de tacrolimus cu orice AINS poate amplifica efectul nefrototoxic al ciclosporinei sau tacrolimusului. Funcția renală trebuie monitorizată atunci când etoricoxib se folosește în asociere cu oricare dintre aceste medicamente.

Interacțiuni farmacocinetice

Efectul etoricoxibului asupra farmacocineticii altor medicamente

Litiu: AINS reduc excreția renală de litiu, crescând astfel litemia. La nevoie, se recomandă monitorizarea atentă a litemiei și ajustarea dozei litiului pe durata tratamentului asociat și la întreruperea administrării de AINS.

Metotrexat: Două studii au investigat efectele etoricoxibului 60 mg, 90 mg sau 120 mg administrat o dată pe zi, timp de șapte zile, la pacienți tratați o dată pe săptămână cu metotrexat în doze de 7,5 mg până la 20 mg pentru poliartrită reumatoidă. Etoricoxib în doze de 60 mg și 90 mg nu a avut efect asupra concentrațiilor plasmatice sau clearance-ului renal al metotrexatului. Într-unul dintre studii, etoricoxib 120 mg nu a prezentat efect, dar în celălalt studiu, etoricoxib 120 mg a dus la creșterea concentrațiilor plasmatice ale metotrexatului cu 28% și la reducerea clearance-ului renal al metotrexatului cu 13%. Atunci când etoricoxib se administrează concomitent cu metotrexat se recomandă monitorizarea corespunzătoare a toxicității legate de administrarea metotrexatului.

Contraceptive orale: Administrarea concomitentă de etoricoxib 60 mg cu un contraceptiv oral care conține 35 micrograme etinilestradiol (EE) și 0,5 până la 1 mg noretindronă timp de 21 zile a dus la creșterea la starea de echilibru a $ASC_{0-24ore}$ a EE cu 37%. Etoricoxib 120 mg administrat asociat cu același contraceptiv oral, fie concomitent, fie la interval de 12 ore unul față de celălalt, a dus la creșterea la starea de echilibru a $ASC_{0-24ore}$ a EE cu 50-60%. Această creștere a concentrațiilor EE trebuie luată în considerare atunci când se alege un contraceptiv oral pentru asocierea cu etoricoxib. O creștere a expunerii la EE poate determina creșterea incidenței reacțiilor adverse asociate cu contraceptive orale (de exemplu, evenimente trombo-embolice venoase la femei cu risc).

Terapie de substituție hormonală (TSH): Administrarea asociată de etoricoxib 120 mg cu terapie de substituție hormonală care constă în estrogeni conjugați (0,625 mg PREMARIN) timp de 28 zile, a dus la creșterea la starea de echilibru a $ASC_{0-24ore}$ medie de estronă neconjugată (41%), estrogeni equini conjugați (76%) și 17- β -estradiol (22%). Nu s-a studiat efectul dozelor de etoricoxib recomandate pentru tratament cronic (30 mg, 60 mg și 90 mg). Efectele etoricoxibului 120 mg asupra expunerii ($ASC_{0-24ore}$) la aceste componente estrogenice ale PREMARIN au fost mai mici decât jumătatea celor observate atunci când PREMARIN a fost administrat în monoterapie și doza a fost crescută de la 0,625 la 1,25 mg. Semnificația clinică a acestor creșteri este necunoscută și nu au fost studiate efectele asocierii cu etoricoxib a unor doze mai mari de PREMARIN. Aceste creșteri ale concentrațiilor estrogenice trebuie luate în considerare atunci când se alege terapia hormonală în perioada de după menopauză pentru asocierea cu etoricoxib deoarece creșterea expunerii la estrogen poate determina creșterea riscului reacțiilor adverse asociate cu terapia de substituție hormonală.

Prednison/prednisolon: În studii privind interacțiunile medicamentoase, etoricoxib nu a prezentat efecte importante din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii prednisonului/prednisolonului.

Digoxină: Etoricoxib 120 mg administrat o dată pe zi timp de 10 zile la voluntari sănătoși nu a modificat $ASC_{0-24ore}$ plasmatică la starea de echilibru sau eliminarea renală a digoxinei. S-a constatat creșterea C_{max} a digoxinei (cu aproximativ 33%). În general, la majoritatea pacienților această creștere nu este importantă. Cu toate acestea, pacienții cu risc crescut de toxicitate digitalică trebuie monitorizați din acest punct de vedere atunci când se administrează concomitent etoricoxib și digoxină.

Efectele etoricoxibului asupra medicamentelor metabolizate de sulfotransferaze

Etoricoxib este un inhibitor al activității sulfotransferazelor umane, în mod special al SULT1E1 și s-a demonstrat că duce la creșterea concentrațiilor serice ale etinilestradiolului. Deși cunoștințele referitoare la efectele numeroaselor sulfotransferaze sunt în prezent limitate, iar consecințele clinice pentru numeroase medicamente sunt încă în studiu, se recomandă prudență atunci când etoricoxib se administrează concomitent cu alte medicamente metabolizate în principal de sulfotransferaze umane (de exemplu, salbutamol oral și minoxidil).

Efectul etoricoxibului asupra medicamentelor metabolizate de izoenzimele CYP

Pe baza studiilor *in vitro*, nu este de așteptat ca etoricoxib să inhibe izoenzimele citocromului P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 sau 3A4. Într-un studiu la subiecți sănătoși, administrarea zilnică de etoricoxib 120 mg nu a afectat activitatea CYP3A4 la nivel hepatic așa cum a fost confirmat de testul respirator cu eritromicină.

Efectele altor medicamente asupra farmacocineticii etoricoxibului

Calea principală de metabolizare a etoricoxibului este dependentă de izoenzimele CYP. CYP3A4 pare să contribuie la metabolizarea etoricoxibului *in vivo*. Studiile *in vitro* au arătat că CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 și CYP2C19 pot, de asemenea, cataliza calea metabolică principală, însă rolul lor cantitativ nu a fost studiat *in vivo*.

Ketoconazol: Ketoconazolul, un inhibitor puternic al CYP3A4, administrat în doză de 400 mg o dată pe zi timp de 11 zile la voluntari sănătoși nu a prezentat niciun efect clinic important asupra farmacocineticii etoricoxibului administrat în doză unică de 60 mg (creștere cu 43% a ASC).

Rifampicină: Administrarea concomitentă de etoricoxib cu rifampicină, un inductor puternic al enzimelor CYP, a dus la scăderea cu 65% a concentrațiilor plasmatice de etoricoxibului. Această interacțiune poate duce la recurența simptomelor atunci când etoricoxib se administrează concomitent cu rifampicină. Cu toate că această informație ar putea sugera creșterea dozei, utilizarea unor doze de etoricoxib mai mari decât cele stabilite pentru fiecare dintre indicații nu a fost studiată în cazul asocierii cu rifampicină și, de aceea, nu este recomandată (vezi pct. 4.2).

Antiacide: Antiacidele nu influențează farmacocinetica etoricoxibului în mod relevant clinic.

4.6 Sarcina și alăptarea

Sarcina

Administrarea etoricoxibului, la fel ca a altor medicamente cunoscute ca inhibitori ai COX-2, nu este recomandată la femeile care încearcă să devină gravide.

Nu sunt disponibile date clinice referitoare la tratamentul cu etoricoxib în timpul sarcinii. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om în ceea ce privește sarcina este necunoscut. Etoricoxib, similar altor medicamente care inhibă sinteza prostaglandinelor, poate determina atonie uterină și închidere prematură a canalului arterial în timpul ultimului trimestru de sarcină. Etoricoxibul este contraindicat pe tot parcursul sarcinii (vezi pct. 4.3). Dacă o femeie decide gravidă în timpul tratamentului cu etoricoxib, acesta trebuie întrerupt.

Alăptarea

La om, nu se cunoaște dacă etoricoxib se excretă în laptele matern. Etoricoxibul este excretat în laptele femelelor de șobolan. Femeile tratate cu etoricoxib nu trebuie să alăpteze (vezi pct. 4.3 și 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost efectuate studii privind efectele etoricoxibului asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, pacienții care prezintă amețeli, vertij sau somnolență în timpul tratamentului cu etoricoxib nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

4.8 Reacții adverse

În studiile clinice, etoricoxib a fost evaluat privind siguranța la 7152 subiecți, incluzând 4614 pacienți cu BA, PR, dureri lombare cronice sau spondilită anchilozantă (aproximativ 600 pacienți cu BA sau PR au fost tratați timp de un an sau mai mult).

În studiile clinice, profilul reacțiilor adverse a fost similar la pacienții cu BA sau PR tratați cu etoricoxib timp de un an sau mai mult.

Într-un studiu clinic pentru artrită gutoasă acută, pacienții au fost tratați cu etoricoxib 120 mg o dată pe zi timp de opt zile. În acest studiu, profilul reacțiilor adverse a fost în general similar celui raportat în studiile asociate pentru BA, PR și dureri lombare cronice.

Într-un program de urmărire a profilului de siguranță cardiovasculară, cu date colectate din trei studii clinice controlate cu comparator activ, 17412 pacienți cu BA sau PR au fost tratați cu etoricoxib (60 mg sau 90 mg) pe o durată medie de aproximativ 18 luni. Datele privind siguranța și detaliile acestui program sunt prezentate la pct. 5.1.

Următoarele reacții adverse au fost raportate în studiile clinice cu o incidență mai mare decât la placebo, la pacienți cu BA, PR, dureri lombare cronice sau spondilită anchilozantă, tratați cu etoricoxib 30 mg, 60 mg sau 90 mg timp de până la 12 săptămâni, sau în studiile Programului MEDAL, sau în experiența de după punerea pe piață:

[Foarte frecvente ($\geq 1/10$) Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$) Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$) Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$) Foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)]

Infecții și infestări:

Mai puțin frecvente: gastroenterită, infecții ale căilor respiratorii superioare, infecții ale tractului urinar.

Tulburări ale sistemului imunitar:

Foarte rare: reacții de hipersensibilitate, inclusiv edem angioneurotic, reacții anafilactice/anafilactoide, inclusiv șoc.

Tulburări metabolice și de nutriție:

Frecvente: edeme/retenție lichidiană

Mai puțin frecvente: creștere sau scădere a apetitului alimentar, creștere în greutate.

Tulburări psihice:

Mai puțin frecvente: anxietate, depresie, scăderea performanțelor intelectuale.

Foarte rare: confuzie, halucinații.

Tulburări ale sistemului nervos:

Frecvente: amețeli, cefalee.

Mai puțin frecvente: disgeuzie, insomnie, parestezii/hiperestezie, somnolență.

Tulburări oculare:

Mai puțin frecvente: vedere neclară, conjunctivită.

Tulburări acustice și vestibulare:

Mai puțin frecvente: tinitus, vertij.

Tulburări cardiace:

Frecvente: palpitații.

Mai puțin frecvente: fibrilație atrială, insuficiență cardiacă congestivă, modificări nespecifice ale ECG, infarct miocardic*.

Tulburări vasculare:

Frecvente: hipertensiune arterială.

Mai puțin frecvente: hiperemie cutanată tranzitorie, accident vascular cerebral*, atac ischemic tranzitor.

Foarte rare: crize hipertensive.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:

Mai puțin frecvente: tuse, dispnee, epistaxis.

Foarte rare: bronhospasm.

Tulburări gastro-intestinale:

Frecvente: tulburări gastro-intestinale (de exemplu, dureri abdominale, flatulență, pirozis), diaree, dispepsie, disconfort epigastric, greață.

Mai puțin frecvente: distensie abdominală, reflux acid, tulburări ale peristaltismului intestinal, constipație, xerostomie, ulcer gastroduodenal, sindrom de colon iritabil, esofagită, ulcere bucale, vărsături, gastrită.

Foarte rare: ulcere peptice, inclusiv perforație și sângerare gastro-intestinală (în special la vârstnici).

Tulburări hepatobiliare:

Foarte rare: hepatită.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:

Frecvente: echimoze

Mai puțin frecvente: edem facial, prurit, erupție cutanată tranzitorie.

Foarte rare: urticarie, sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică.

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:

Mai puțin frecvente: crampe/spasme musculare, durere/rigiditate musculo-scheletică.

Tulburări renale și ale căilor urinare:

Mai puțin frecvente: proteinurie.

Foarte rare: disfuncție renală inclusiv insuficiență renală, de obicei reversibilă după întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:

Frecvente: astenie/fatigabilitate, stare de curbură.

Mai puțin frecvente: dureri toracice.

Investigații diagnostice:

Frecvente: creșteri ale valorilor ALAT, ASAT.

Mai puțin frecvente: creșterea uremiei, creșterea valorilor creatinfosfokinazei, scăderea hematocritului, scăderea hemoglobinemiei, hiperkaliemie, leucopenie, trombocitopenie, creșterea valorilor creatininei serice și a acidului uric.

Rare: scăderea natremiei

* Pe baza analizelor pe termen lung din studii clinice cu control placebo și activ, inhibitorii selectivi COX-2 au fost asociați cu un risc crescut de evenimente trombotice arteriale grave, inclusiv infarct miocardic acut și accident vascular cerebral. Pe baza datelor existente, creșterea riscului absolut pentru aceste evenimente (mai puțin frecvente) este puțin probabil să depășească 1% pe an.

Următoarele reacții adverse grave au fost raportate în legătură cu administrarea de AINS și nu pot fi excluse pentru etoricoxib: nefrotoxicitate inclusiv nefrită interstițială și sindrom nefrotic; hepatotoxicitate, inclusiv insuficiență hepatică, icter și pancreatită.

4.9 Supradozaj

În studiile clinice, administrarea de doze unice de etoricoxib de până la 500 mg și de doze multiple de până la 150 mg/zi timp de 21 zile, nu a determinat efecte toxice semnificative. Au fost raportate cazuri de supradozaj acut cu etoricoxib, cu toate că în majoritatea cazurilor nu au fost raportate reacții adverse. Cel mai frecvent observate reacții adverse au fost concordante cu profilul de siguranță pentru etoricoxib (de exemplu, evenimente gastro-intestinale, evenimente cardio-renale).

În caz de supradozaj se vor aplica măsuri obișnuite de susținere, de exemplu, îndepărtarea conținutului neabsorbit din tractul gastro-intestinal, instituirea monitorizării clinice și, dacă este necesar, tratament de susținere a funcțiilor vitale.

Etoricoxib nu se elimină prin hemodializă; nu se cunoaște dacă etoricoxib se elimină prin dializă peritoneală.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antiinflamatoare și antireumatice nesteroidiene, coxibi,
Codul ATC: M01 AH05

Mecanism de acțiune

La dozele terapeutice folosite în practica clinică, etoricoxib este un inhibitor selectiv al ciclooxigenazei 2 (COX-2), administrat pe cale orală.

Pe parcursul studiilor de farmacologie clinică, la doze de până la 150 mg zilnic, ARCOXIA a determinat inhibiție dependentă de doză a COX-2, fără inhibarea COX-1. Etoricoxib nu a inhibat sinteza gastrică a prostaglandinelor și nu a avut efect asupra funcției plachetare.

Ciclooxigenaza este responsabilă de producerea de prostaglandine. Au fost identificate două izoforme, COX-1 și COX-2. COX-2 este izoforma enzimei dovedită a fi indusă de stimuli proinflamatori și este considerată ca fiind, în primul rând, responsabilă de sinteza de mediatori prostanoizi ai durerii, inflamației și febrei. De asemenea, COX-2 este implicată în ovulație, implantare și închiderea canalului arterial, în reglarea funcției renale și a funcțiilor sistemului nervos central (inducția febrei, percepția durerii și funcția cognitivă). De asemenea, aceasta ar putea să joace un rol în vindecarea ulcerului. COX-2 a fost pusă în evidență în țesutul care înconjură ulcerele gastrice la om, dar nu a fost dovedită relevanța în ceea ce privește vindecarea acestora.

Eficacitate

La pacienții cu boală artrozică (BA), administrarea de etoricoxib 60 mg o dată pe zi a dus la ameliorarea semnificativă a durerii și a aprecierii de către pacient a evoluției bolii. Aceste efecte favorabile au fost observate deja din a doua zi de tratament și s-au menținut o perioadă de până la 52 săptămâni. Studiile efectuate cu etoricoxib 30 mg administrat o dată pe zi au demonstrat eficacitate superioară comparativ cu placebo, pe durata a 12 săptămâni de tratament (utilizând evaluări similare cu cele ale studiilor de mai sus). Într-un studiu cu doze variabile, etoricoxib 60 mg, comparativ cu 30 mg, a demonstrat o îmbunătățire semnificativ mai mare a tuturor celor 3 criterii de evaluare finale principale, pe durata a 6 săptămâni de tratament. Doza de 30 mg nu a fost studiată în boala artrozică a mâinilor.

La pacienții cu poliartrită reumatoidă (PR), administrarea de etoricoxib 90 mg o dată pe zi a dus la ameliorarea semnificativă a durerii, inflamației și mobilității. Aceste efecte favorabile s-au menținut pe durata de 12 săptămâni de tratament.

La pacienții care prezentau pusee acute de artrită gutoasă, administrarea de etoricoxib 120 mg o dată pe zi pe o perioadă de opt zile, a dus la ameliorarea durerilor articulare cu intensitate moderată până la extremă și a inflamației, comparativ cu administrarea de indometacin 50 mg de trei ori pe zi. Ameliorarea durerii a fost observată la doar patru ore de la inițierea tratamentului.

La pacienți cu spondilită anchilozantă, administrarea de etoricoxib 90 mg o dată pe zi a determinat ameliorări semnificative ale durerii de la nivelul coloanei vertebrale, inflamației, rigidității și funcționalității. Beneficiul clinic al administrării de etoricoxib a fost observat deja din a doua zi de tratament și s-a menținut pe întreaga perioadă de tratament de 52 săptămâni.

În studii destinate specific evaluării momentului de instalare a acțiunii etoricoxibului, aceasta a fost observată la doar 24 minute de la administrarea dozei.

Siguranță

Programul MEDAL (Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term)

Programul MEDAL a fost un program cu design prospectiv, de urmărire a profilului de siguranță cardiovasculară (CV), cu date colectate din trei studii clinice randomizate, dublu-orb, controlate cu comparator activ, studiile clinice MEDAL, EDGE II și EDGE.

Studiul clinic MEDAL a fost un studiu criteriu final de evaluare bazat pe evenimentele CV, efectuat la 17804 pacienți cu BA și 5700 pacienți cu PR tratați cu etoricoxib 60 mg (BA) sau 90 mg (BA sau PR) sau cu diclofenac 150 mg zilnic, pe o perioadă medie de 20,3 luni (maximum 42,3 luni, mediana 21,3 luni). În acest studiu clinic au fost înregistrate doar reacțiile adverse grave și întreruperile tratamentului datorate oricărei reacții adverse.

Studiile clinice EDGE și EDGE II au comparat tolerabilitatea gastro-intestinală a etoricoxibului comparativ cu cea a diclofenacului. Studiul clinic EDGE a inclus 7111 pacienți cu BA, tratați cu o doză de 90 mg etoricoxib zilnic (de 1,5 ori doza recomandată în BA) sau diclofenac 150 mg zilnic pe o perioadă medie de 9,1 luni (maximum 16,6 luni, mediana 11,4 luni). Studiul clinic EDGE II a inclus 4086 pacienți cu PR tratați cu etoricoxib 90 mg zilnic sau diclofenac 150 mg zilnic pe o perioadă medie de 19,2 luni (maximum 33,1 luni, mediana 24 luni).

În Programul MEDAL de colectare a datelor au fost tratați 34701 pacienți cu BA sau PR pe o durată medie de 17,9 luni (maximum 42,3 luni, mediana 16,3 luni), aproximativ 12800 pacienți urmând tratament mai mult de 24 luni. Pacienții înrolați în program au avut la momentul includerii o gamă largă de factori de risc cardiovasculari și gastro-intestinali. Au fost excluși pacienții cu un istoric recent de infarct miocardic, grefare bypass de arteră coronariană sau intervenție coronariană percutanată în timpul celor 6 luni precedând înrolarea. În studii a fost permisă utilizarea medicamentelor gastroprotectoare și a dozelor mici de acid acetic salicilic.

Siguranța generală:

Nu a fost observată nicio diferență semnificativă între etoricoxib și diclofenac în ceea ce privește frecvența evenimentelor cardiovasculare de tip trombotic. Evenimentele adverse cardio-renale au fost observate mai frecvent cu etoricoxib decât cu diclofenac, iar acest efect a fost dependent de doză (vezi mai jos rezultate specifice). Evenimentele adverse gastro-intestinale și hepatice au fost observate semnificativ mai frecvent cu diclofenac decât cu etoricoxib. Incidența reacțiilor adverse în EDGE și EDGE II și a reacțiilor adverse considerate grave sau având ca rezultat întreruperea tratamentului în studiul clinic MEDAL a fost mai mare cu etoricoxib decât cu diclofenac.

Rezultate privind siguranța la nivel cardiovascular:

Frecvența evenimentelor adverse cardiovasculare de tip trombotic grave confirmate (constând în evenimente cardiace, cerebrovasculare și vasculare periferice) a fost comparabilă între etoricoxib și

diclofenac, iar datele sunt sumarizate în tabelul de mai jos. În toate subgrupurile analizate, incluzând toate categoriile de pacienți din intervalul de risc cardiovascular inițial, nu a fost observată nicio diferență semnificativă statistic între etoricoxib și diclofenac în ceea ce privește frecvența evenimentelor de tip trombotic. Analizate separat, riscurile relative pentru evenimentele adverse cardiovasculare de tip trombotic grave confirmate au fost similare cu etoricoxib 60 mg sau 90 mg comparativ cu diclofenac 150 mg.

Tabelul 1: Ratele evenimentelor CV de tip trombotic confirmate (Programul MEDAL de colectare a datelor)			
	Etoricoxib (N=16819) 25836 ani-pacient	Diclofenac (N=16483) 24766 ani-pacient	Comparație între tratamente
	Rată[†] (ÎI 95%)	Rată[†] (ÎI 95%)	Risc relativ (ÎI 95%)
Evenimente adverse cardiovasculare de tip trombotic grave confirmate			
Per-protocol	1,24 (1,11, 1,38)	1,30 (1,17, 1,45)	0,95 (0,81, 1,11)
Intenție de tratament	1,25 (1,14, 1,36)	1,19 (1,08, 1,30)	1,05 (0,93, 1,19)
Evenimente cardiace confirmate			
Per-protocol	0,71 (0,61, 0,82)	0,78 (0,68, 0,90)	0,90 (0,74, 1,10)
Intenție de tratament	0,69 (0,61, 0,78)	0,70 (0,62, 0,79)	0,99 (0,84, 1,17)
Evenimente cerebrovasculare confirmate			
Per-protocol	0,34 (0,28, 0,42)	0,32 (0,25, 0,40)	1,08 (0,80, 1,46)
Intenție de tratament	0,33 (0,28, 0,39)	0,29 (0,24, 0,35)	1,12 (0,87, 1,44)
Evenimente vasculare periferice confirmate			
Per-protocol	0,20 (0,15, 0,27)	0,22 (0,17, 0,29)	0,92 (0,63, 1,35)
Intenție de tratament	0,24 (0,20, 0,30)	0,23 (0,18, 0,28)	1,08 (0,81, 1,44)
[†] Evenimente la 100 ani-pacient; ÎI=interval de încredere N=număr total de pacienți incluși în populația per-protocol Per-protocol: toate evenimentele apărute la medicația din studiu sau timp de 14 zile de la întreruperea tratamentului (au fost excluși: pacienții care au utilizat <75% din medicația din studiu sau au utilizat AINS din afara studiului >10% din timp) Intenție de tratament: toate evenimentele confirmate până la terminarea studiului clinic (au fost incluși pacienții potențial expuși la intervenții din afara studiului, după întreruperea medicației din studiu). Numărul total de pacienți randomizați, n=17412 cu etoricoxib și 17289 cu diclofenac.			

Mortalitatea CV, ca și mortalitatea generală, a fost similară între grupurile de tratament cu etoricoxib și diclofenac.

Evenimente cardio-renale:

Aproximativ 50% dintre pacienții înrolați în studiul clinic MEDAL au avut un istoric de hipertensiune arterială la includerea în studiu. În studiul clinic, incidența întreruperilor de tratament datorate reacțiilor adverse legate de hipertensiunea arterială a fost semnificativ statistic mai mare pentru etoricoxib decât pentru diclofenac. Incidența reacțiilor adverse de tip insuficiență cardiacă congestivă (întreruperi ale tratamentului și evenimente grave) a avut rate similare pentru etoricoxib 60 mg comparativ cu diclofenac 150 mg, dar a fost mai mare pentru etoricoxib 90 mg comparativ cu diclofenac 150 mg (semnificativ statistic pentru etoricoxib 90 mg comparativ cu diclofenac 150 mg în grupul BA al studiului clinic MEDAL). Incidența evenimentelor adverse de tip insuficiență cardiacă congestivă confirmată (evenimente care au fost grave și au determinat spitalizare sau o vizită la un departament de urgență) a fost nesemnificativ mai mare cu etoricoxib decât cu diclofenac 150 mg, iar

acest efect a fost dependent de doză. Incidența întreruperilor de tratament datorate evenimentelor adverse legate de apariția edemelor a fost mai mare pentru etoricoxib decât pentru diclofenac 150 mg, iar acest efect a fost dependent de doză (semnificativ statistic pentru etoricoxib 90 mg, dar nu pentru etoricoxib 60 mg).

Rezultatele la nivel cardio-renal pentru EDGE și EDGE II au fost concordante cu cele descrise pentru studiul clinic MEDAL.

În cadrul studiilor clinice individuale ale Programului MEDAL, pentru etoricoxib (60 mg sau 90 mg), incidența absolută a întreruperilor tratamentului în oricare grup de tratament a fost de până la 2,6% pentru hipertensiune arterială, până la 1,9% pentru edeme și până la 1,1% pentru insuficiență cardiacă congestivă, cu rate mai mari ale întreruperilor de tratament observate cu etoricoxib 90 mg decât cu etoricoxib 60 mg.

Rezultatele Programului MEDAL privind tolerabilitatea gastro-intestinală:

O rată semnificativ mai mică a întreruperilor de tratament pentru orice eveniment advers clinică GI (de exemplu dispepsie, durere abdominală, ulcer) a fost observată cu etoricoxib comparativ cu diclofenac în cadrul fiecăruia dintre cele trei studii clinice componente ale Programului MEDAL. Ratele întreruperilor tratamentului datorită evenimentelor adverse clinice GI, la o sută ani-pacient, pe întreaga perioadă a studiului clinic, au fost următoarele: 3,23 pentru etoricoxib și 4,96 pentru diclofenac în studiul clinic MEDAL; 9,12 cu etoricoxib și 12,28 cu diclofenac în studiul clinic EDGE; și 3,71 cu etoricoxib și 4,81 cu diclofenac în studiul clinic EDGE II.

Rezultatele Programului MEDAL privind siguranța gastro-intestinală:

Evenimentele totale la nivelul tractului GI superior au fost definite ca perforații, ulcerații și sângerări. Subgrupul evenimentelor totale la nivelul tractului GI superior considerate complicate a inclus perforații, obstrucții și sângerări complicate; subgrupul evenimentelor la nivelul tractului GI superior considerate necomplicate a inclus sângerări necomplicate și ulcerații necomplicate. O rată semnificativ mai mică a evenimentelor totale la nivelul tractului GI superior a fost observată cu etoricoxib comparativ cu diclofenac. Nu a fost observată nicio diferență semnificativă între etoricoxib și diclofenac în ceea ce privește rata evenimentelor complicate. Nu a fost observată nicio diferență semnificativă între etoricoxib și diclofenac pentru subgrupul evenimentelor hemoragice la nivelul tractului GI superior (combinat, complicate și necomplicate). Beneficiul la nivelul tractului GI superior pentru etoricoxib comparativ cu diclofenac nu a fost semnificativ statistic la pacienții ce utilizau concomitent acid acetilsalicilic în doză mică (aproximativ 33% dintre pacienți).

Ratele la o sută ani-pacient pentru evenimentele clinice la nivelul tractului GI superior confirmate, complicate și necomplicate (perforații, ulcerații și sângerări) au fost 0,67 (ÎI 95% 0,57, 0,77) cu etoricoxib și 0,97 (ÎI 95% 0,85, 1,10) cu diclofenac, cu un risc relativ de 0,69 (ÎI 95% 0,57, 0,83).

A fost evaluată rata pentru evenimentele la nivelul tractului GI superior confirmate la pacienți vârstnici, iar cea mai mare reducere a fost observată la pacienții cu vârsta ≥ 75 ani (1,35 [ÎI 95% 0,94, 1,87] comparativ cu 2,78 [ÎI 95% 2,14, 3,56] evenimente la o sută ani-pacient pentru etoricoxib și, respectiv, diclofenac).

Ratele evenimentelor clinice la nivelul tractului GI inferior confirmate (perforație intestinală mică sau mare, obstrucție sau hemoragie) nu au fost semnificativ diferite între etoricoxib și diclofenac.

Rezultate Programului MEDAL privind siguranța la nivel hepatic:

Comparativ cu diclofenacul, etoricoxibul s-a asociat cu o rată semnificativ statistic mai mică a întreruperilor tratamentului datorită reacțiilor adverse la nivel hepatic. În Programul MEDAL de colectare a datelor 0,3% dintre pacienții cu etoricoxib și 2,7 % dintre pacienții cu diclofenac au întrerupt tratamentul datorită reacțiilor adverse la nivel hepatic. Rata la o sută ani-pacient a fost 0,22 pentru etoricoxib și 1,84 pentru diclofenac (valoarea p a fost $<0,001$ pentru etoricoxib comparativ cu diclofenac). Cu toate acestea, cele mai multe reacții adverse hepatice din cadrul Programului MEDAL nu au fost grave.

Date suplimentare de siguranță privind evenimentele cardiovasculare de tip trombotic:

În studii clinice, excluzând studiile clinice ale Programului MEDAL, aproximativ 3100 pacienți au fost tratați cu etoricoxib ≥ 60 mg zilnic timp de 12 săptămâni sau mai mult. Nu s-a observat nicio diferență sesizabilă în ceea ce privește rata evenimentelor grave cardiovasculare de tip trombotic confirmate între pacienții la care s-a administrat etoricoxib ≥ 60 mg, placebo, sau AINS, exclusiv naproxen. Cu toate acestea, rata acestor evenimente a fost mai mare la pacienții tratați cu etoricoxib comparativ cu cei tratați cu naproxen 500 mg de două ori pe zi. Diferența de activitate antiplachetară între unii AINS inhibitori de COX-1 și inhibitorii selectivi de COX-2 poate fi semnificativă clinic la pacienții cu risc de evenimente tromboembolice. Inhibitorii selectivi de COX-2 reduc formarea sistemică de prostaciclina (ca urmare, posibil și cea endotelială) fără afectarea tromboxanului plachetar. Nu a fost stabilită relevanța clinică a acestor observații.

Date suplimentare privind siguranța la nivel gastro-intestinal

În două studii de evaluare endoscopică, dublu orb, cu durata de 12 săptămâni, incidența cumulată a ulcerărilor gastroduodenale a fost semnificativ mai mică la pacienții tratați cu etoricoxib 120 mg o dată pe zi decât la pacienții tratați fie cu naproxen 500 mg de două ori pe zi, fie cu ibuprofen 800 mg de trei ori pe zi. În comparație cu placebo, etoricoxib a prezentat o incidență mai mare a ulcerărilor.

Studiu clinic la vârstnici asupra funcției renale

Un studiu randomizat, dublu orb, cu control placebo, cu grupuri paralele a urmărit efectele a 15 zile de tratament cu etoricoxib (90 mg), celecoxib (200 mg de două ori pe zi), naproxen (500 mg de două ori pe zi) și placebo în ceea ce privește excreția urinară de sodiu, tensiunea arterială și alți parametri ai funcției renale la subiecți cu vârsta cuprinsă între 60 și 85 ani, urmând o dietă cu 200 mEq sodiu pe zi. Etoricoxib, celecoxib și naproxen au avut efecte similare privind excreția urinară de sodiu pe durata celor 2 săptămâni de tratament. Toate substanțele active comparate au arătat o creștere relativă față de placebo în ceea ce privește tensiunea arterială sistolică; cu toate acestea, la compararea cu celecoxib și naproxen, etoricoxib s-a asociat cu o creștere semnificativă statistic a acesteia în ziua a 14-a (modificarea medie față de valorile inițiale ale tensiunii arteriale sistolice: etoricoxib 7,7 mmHg, celecoxib 2,4 mmHg, naproxen 3,6 mmHg).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrare orală etoricoxibul este bine absorbit. Biodisponibilitatea absolută este de aproximativ 100%. După administrarea unei doze de 120 mg o dată pe zi, la starea de echilibru, concentrația plasmatică maximă (media geometrică a $C_{max}=3,6$ $\mu\text{g/ml}$) a fost realizată după aproximativ 1 oră (T_{max}), după administrarea la adulți în condiții de repaus alimentar. Media geometrică a ariei de sub curba concentrației plasmatică în funcție de timp ($ASC_{0-24\text{ore}}$) a fost de 37,8 $\mu\text{g}\cdot\text{ore/ml}$. Farmacocinetica etoricoxibului este liniară pentru tot intervalul dozelor clinice.

Administrarea împreună cu alimente (un prânz bogat în lipide) a unei doze de 120 mg nu a avut efect asupra proporției absorbției etoricoxibului. Viteza absorbției a fost afectată, ducând la scăderea cu 36% a C_{max} și la creșterea cu 2 ore a T_{max} . Aceste date nu sunt considerate semnificative clinic. În studiile clinice, etoricoxibul a fost administrat indiferent de momentul alimentației.

Distribuție

La om, etoricoxib, în concentrații de la 0,05 la 5 $\mu\text{g/ml}$, se leagă în proporție de aproximativ 92% de proteinele plasmatică. La starea de echilibru volumul aparent de distribuție la om (V_{dss}) a fost de aproximativ 120 l.

La șobolan și iepure etoricoxibul traversează bariera fetoplacentară, iar la șobolan traversează și bariera hematoencefalică.

Metabolizare

Etoricoxibul se metabolizează în proporție mare, <1% dintr-o doză regăsiu-se în urină sub formă netransformată. Calea metabolică principală pentru formarea 6'-hidroximetil derivatului este catalizată de enzimele CYP. *In vivo*, la metabolizarea etoricoxibului pare să participe CYP3A4. Studiile *in vitro*

demonstrează că CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 și CYP2C19 pot, de asemenea, cataliza calea metabolică principală, dar rolul lor cantitativ nu a fost studiat *in vivo*.

La om au fost identificați cinci metaboliți. Metabolitul principal este acidul 6'-carboxilic derivat al etoricoxibului, format din oxidarea ulterioară a derivatului 6'-hidroximetilic. Acești metaboliți principali fie nu prezintă activitate cuantificabilă, fie sunt inhibitori slabi ai COX-2. Niciunul dintre acești metaboliți nu inhibă COX-1.

Eliminare

Consecutiv administrării intravenoase la subiecți sănătoși a unei doze unice de etoricoxib de 25 mg marcată radioactiv, 70% din radioactivitate a fost regăsită în urină și 20% în materiile fecale, preponderent sub formă de metaboliți. Mai puțin de 2% a fost regăsită sub formă de medicament nemodificat.

Eliminarea etoricoxibului se face aproape exclusiv prin metabolizare, urmată de excreție renală. Concentrațiile la starea de echilibru ale etoricoxibului sunt atinse în șapte zile de administrare o dată pe zi a 120 mg, cu o rată de acumulare de aproximativ 2, corespunzător unui timp de înjumătățire plasmatică de aproximativ 22 ore. Clearance-ul plasmatic după o doză de 25 mg administrată intravenos este de aproximativ 50 ml/min.

Caracteristici la pacienți

Vârstnici: Farmacocinetica la vârstnici (65 ani sau peste) este similară celei de la tineri.

Sex: Farmacocinetica etoricoxibului este similară la femei și bărbați.

Insuficiență hepatică: Pacienții cu disfuncție hepatică ușoară (scor Child-Pugh 5-6) la care s-a administrat etoricoxib 60 mg o dată pe zi au prezentat o ASC medie cu aproximativ 16% mai mare în comparație cu subiecții sănătoși la care s-a administrat același tratament. Pacienții cu disfuncție hepatică moderată (scor Child-Pugh 7-9) la care s-a administrat etoricoxib 60 mg **o dată la 2 zile** au prezentat o ASC medie similară cu subiecții sănătoși la care s-a administrat etoricoxib 60 mg o dată pe zi; administrarea etoricoxibului 30 mg o dată pe zi nu a fost studiată la acest grup de pacienți. Nu sunt disponibile date clinice sau farmacocinetice referitoare la pacienți cu disfuncție hepatică severă (scor Child-Pugh ≥ 10) (vezi pct. 4.2 și 4.3).

Insuficiență renală: Farmacocinetica unei doze unice de etoricoxib de 120 mg la pacienți cu insuficiență renală medie până la severă și la pacienți cu boală renală terminală hemodializați nu a fost semnificativ diferită față de cea a subiecților sănătoși. Hemodializa are o contribuție neglijabilă la eliminare (clearance-ul în cazul dializei de aproximativ 50 ml/min) (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Copii și adolescenți: La copii (<12 ani) nu a fost studiată farmacocinetica etoricoxibului.

Într-un studiu de farmacocinetică (n=16) la adolescenți (cu vârste între 12 și 17 ani) farmacocinetica la cei cu greutate corporală între 40 și 60 kg la care s-a administrat etoricoxib 60 mg o dată pe zi și la cei >60 kg la care s-a administrat etoricoxib 90 mg o dată pe zi a fost similară cu cea de la adulți cărora li s-a administrat etoricoxib 90 mg o dată pe zi. Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea administrării etoricoxibului la copii (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile preclinice etoricoxib nu a dovedit potențial genotoxic. La șoarece, etoricoxib nu a fost carcinogen. La șobolan au apărut adenoame foliculare hepatocelulare și tiroidiene la doze de peste 2 ori mai mari decât doza zilnică la om [90 mg], pe baza expunerii sistemice la doza zilnică timp de aproximativ doi ani. Adenoamele cu celule foliculare hepatocelulare și tiroidiene observate la șobolan sunt considerate a fi consecința unui mecanism specific șobolanului legat de inducția enzimelor hepatice CYP. La om, nu s-a demonstrat că etoricoxib ar duce la inducția enzimei hepatice CYP3A.

La șobolan, toxicitatea gastro-intestinală a etoricoxibului a crescut cu doza și timpul de expunere. În studiul de toxicitate cu durată de 14 săptămâni, etoricoxib a determinat ulcere gastro-intestinale la expuneri mai mari decât cele observate la om la doze terapeutice. În săptămânile 53 și 106 ale studiului de toxicitate, ulcerele gastro-intestinale au fost, de asemenea, observate la expuneri comparabile cu cele observate la om la doze terapeutice. La câine s-a observat apariția unor modificări renale și gastro-intestinale la expuneri mari.

Studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la șobolan la care s-a administrat o doză de 15 mg/kg și zi (aceasta reprezentând aproximativ de 1,5 ori doza zilnică la om [90 mg] pe baza expunerii sistemice) au demonstrat că etoricoxib nu este teratogen. La iepure a fost observată o creștere dependentă de tratament a incidenței malformațiilor cardiovasculare, la niveluri de expunere sub cele atinse în clinică la doza zilnică umană (90 mg). Cu toate acestea, nu a fost observată nicio malformație fetală externă sau a scheletului legată de tratament. La șobolan și iepure s-a observat o creștere dependentă de doză a pierderilor post-nidare la expuneri mai mari sau egale cu 1,5 ori expunerea la om (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Etoricoxibul se excretă în laptele femelelor de șobolan în concentrații de aproximativ două ori mai mari decât cele plasmatice. S-a observat o scădere a greutateii puilor consecutiv expunerii acestora la lapte de la femele la care s-a administrat etoricoxib în timpul alăptării.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Hidrogenofosfat de calciu (anhidru)

Croscarmeloză sodică

Stearat de magneziu

Celuloză microcristalină

Film:

Ceară Carnauba

Lactoză monohidrat

Hipromeloză

Dioxid de titan (E171)

Triacetat de glicerol

Comprimatele de 30, 60 și 120 mg conțin, de asemenea, indigo carmin lac (E132) și oxid galben de fer (E172).

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Flacoane: A se ține flaconul bine închis, pentru a fi protejat de umiditate.

Blistere: A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

30 mg

Blistere aluminiu/aluminiu în ambalaje conținând 7 și 28 comprimate.

60, 90 și 120 mg

Blistere aluminiu/aluminiu în ambalaje conținând 2, 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 98 sau 100 comprimate.

Blistere aluminiu/aluminiu (unități dozate) în ambalaje de 50 sau 100 comprimate.

Flacoane PEÎD de culoare albă, formă rotundă, cu sistem de închidere din polipropilenă, de culoare albă, conținând 30 comprimate și două recipiente cu 1 gram desicant sau 90 comprimate și un recipient cu 1 gram desicant.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[Vezi Anexa I - *A se completa la nivel național.*]

{Numele și adresa}

{telefon}

{fax}

{e-mail}

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[*A se completa la nivel național.*]

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

[*A se completa la nivel național.*]

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

[*A se completa la nivel național.*]

ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

<ARCOXIA (vezi Anexa I)> 30 mg comprimate filmate
<ARCOXIA (vezi Anexa I)> 60 mg comprimate filmate
<ARCOXIA (vezi Anexa I)> 90 mg comprimate filmate
<ARCOXIA (vezi Anexa I)> 120 mg comprimate filmate
[Vezi Anexa I - A se completa la nivel național]

Etoricoxib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține etoricoxib 30 mg.
Fiecare comprimat filmat conține etoricoxib 60 mg.
Fiecare comprimat filmat conține etoricoxib 90 mg.
Fiecare comprimat filmat conține etoricoxib 120 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Lactoză (vezi prospectul pentru informații suplimentare).

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 mg

7 comprimate filmate
28 comprimate filmate

60 mg – 90 mg – 120 mg

2 comprimate filmate
5 comprimate filmate
7 comprimate filmate
10 comprimate filmate
14 comprimate filmate
20 comprimate filmate
28 comprimate filmate
30 comprimate filmate
50 comprimate filmate
84 comprimate filmate
98 comprimate filmate
100 comprimate filmate
50 comprimate filmate (unități dozate)
100 comprimate filmate (unități dozate)
30 comprimate filmate (flacon PEÎD)
90 comprimate filmate (flacon PEÎD)

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**Flacoane**

A se ține flaconul bine închis, pentru a fi protejat de umiditate.

Blistere

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

[Vezi Anexa I - A se completa la nivel național]

{Nume și adresă}

<{telefon}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

[A se completa la nivel național]

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

[A se completa la nivel național]

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

[A se completa la nivel național]

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

<ARCOXIA (vezi Anexa I)> 30 mg comprimate filmate
<ARCOXIA (vezi Anexa I)> 60 mg comprimate filmate
<ARCOXIA (vezi Anexa I)> 90 mg comprimate filmate
<ARCOXIA (vezi Anexa I)> 120 mg comprimate filmate
[Vezi Anexa I - A se completa la nivel național]

Etoricoxib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[Vezi Anexa I - A se completa la nivel național]

MSD

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON PEÎD

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

<ARCOXIA (vezi Anexa I)> 60 mg comprimate filmate
<ARCOXIA (vezi Anexa I)> 90 mg comprimate filmate
<ARCOXIA (vezi Anexa I)> 120 mg comprimate filmate
[Vezi Anexa I - A se completa la nivel național]

Etoricoxib

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

30 comprimate filmate (flacoane PEÎD)
90 comprimate filmate (flacoane PEÎD)

6. ALTE INFORMAȚII

PROSPECTUL

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

<ARCOXIA (vezi Anexa I)> 30 mg comprimate filmate
<ARCOXIA (vezi Anexa I)> 60 mg comprimate filmate
<ARCOXIA (vezi Anexa I)> 90 mg comprimate filmate
<ARCOXIA (vezi Anexa I)> 120 mg comprimate filmate

[Vezi Anexa I - A se completa la nivel național]

Etoricoxib

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este <ARCOXIA> și pentru ce se utilizează
2. Înainte să utilizați <ARCOXIA>
3. Cum să utilizați <ARCOXIA>
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează <ARCOXIA>
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE <ARCOXIA> ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

- <ARCOXIA> face parte dintr-un grup de medicamente denumite inhibitori selectivi de COX-2. Acestea aparțin unei clase de medicamente denumite medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).
- <ARCOXIA> ajută la reducerea durerii și tumefacției (inflamației) de la nivelul articulațiilor și mușchilor la persoane cu boală artrozică, poliartrită reumatoidă, spondilită anchilozantă și gută.

Ce este boala artrozică?

Boala artrozică este o boală a articulațiilor. Ea este determinată de distrugerea gradată a cartilajelor care protejează extremitățile oaselor. Aceasta produce tumefacție (inflamație), durere, sensibilitate, blocare articulară și impotență funcțională.

Ce este poliartrita reumatoidă?

Poliartrita reumatoidă este o boală inflamatorie pe termen lung a articulațiilor. Aceasta produce durere, blocare articulară, tumefacție, cu reducerea progresivă a mișcării în articulațiile pe care le afectează. Ea poate produce, de asemenea, inflamație la nivelul altor zone ale corpului.

Ce este gută?

Guta este o boală caracterizată prin accese bruște, recurente de inflamație foarte dureroasă și roșeață la nivelul articulațiilor. Ea este provocată de depozitarea de cristale minerale în articulație.

Ce este spondilita anchilozantă?

Spondilita anchilozantă este o afecțiune inflamatorie la nivelul coloanei vertebrale și articulațiilor mari.

2. ÎNAINTE SĂ UTILIZAȚI <ARCOXIA>

Nu utilizați <ARCOXIA>:

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la etoricoxib sau la oricare dintre celelalte componente ale <ARCOXIA> (vezi Informații suplimentare, punctul 6)
- dacă sunteți alergic la medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inclusiv acid acetilsalicilic și inhibitori de COX-2 (vezi Reacții adverse posibile, punctul 4)
- dacă aveți în prezent un ulcer gastric sau sângerări gastrice sau intestinale
- dacă aveți boală hepatică gravă
- dacă aveți boală renală gravă
- dacă sunteți sau ați putea fi gravidă sau dacă alăptați (vezi „Sarcina și alăptarea”)
- dacă aveți vârsta sub 16 ani
- dacă aveți boală inflamatorie intestinală, cum este boala Crohn, colita ulcerativă sau colita
- dacă medicul dumneavoastră v-a diagnosticat cu tulburări cardiace inclusiv insuficiență cardiacă (formă moderată sau severă), angină pectorală (durere în piept) sau dacă ați avut în trecut infarct miocardic, bypass chirurgical, boală arterială periferică (circulație deficitară la nivelul gambelor sau picioarelor datorită arterelor îngustate sau blocate) sau orice fel de accident vascular cerebral (inclusiv accident ischemic tranzitor sau AIT). Etoricoxib poate crește ușor riscul dumneavoastră de infarct miocardic și accident vascular cerebral și de aceea nu trebuie utilizat la cei care au avut deja tulburări cardiace sau accident vascular cerebral
- dacă aveți hipertensiune arterială care nu este controlată prin tratament (verificați împreună cu medicul dumneavoastră sau asistenta în cazul în care nu sunteți sigur dacă tensiunea dumneavoastră arterială este controlată adecvat)

Dacă credeți că vă aflați în oricare dintre aceste situații, nu utilizați comprimatele până nu discutați cu medicul dumneavoastră.

Aveți grijă deosebită când utilizați <ARCOXIA>

Este posibil ca <ARCOXIA> să nu fie medicamentul potrivit pentru dumneavoastră sau s-ar putea să necesitați supraveghere atentă pe tot parcursul tratamentului cu acesta, dacă vă aflați în oricare dintre următoarele situații:

- Aveți istoric de hemoragie gastrică sau de ulcere.
- Sunteți deshidratat, de exemplu datorită unui acces prelungit de vărsături sau diaree.
- Prezentați edeme datorită retenției de lichide.
- Aveți istoric de insuficiență cardiacă, infarct miocardic sau orice altă formă de boală cardiacă.
- Aveți istoric de accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitor.
- Aveți istoric de hipertensiune arterială. <ARCOXIA>, în special în doze mari, poate crește tensiunea arterială la unii pacienți, iar, din când în când, medicul dumneavoastră va dori să vă verifice tensiunea arterială.
- Aveți istoric de boală hepatică sau renală.
- Sunteți în tratament pentru o infecție. <ARCOXIA> poate masca sau ascunde febra, care este un semn al infecției.
- Încercați să deveniți gravidă.
- Sunteți în vârstă (de exemplu, aveți vârsta peste 65 ani).
- Aveți diabet zaharat, colesterol crescut sau sunteți fumător. Acestea pot crește riscul dumneavoastră de boală cardiacă.

În cazul în care nu sunteți sigur dacă vă aflați în oricare dintre situațiile de mai sus, **adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a utiliza <ARCOXIA>** pentru a vedea dacă acest medicament este potrivit pentru dumneavoastră.

<ARCOXIA> este la fel de eficace atât la pacienții vârstnici cât și la adulții mai tineri. Dacă sunteți în vârstă (de exemplu, aveți vârsta peste 65 ani), medicul dumneavoastră va dori să vă urmărească corespunzător. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici.

Utilizarea altor medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

După ce începeți să utilizați <ARCOXIA>, este posibil ca medicul dumneavoastră să dorească să vă urmărească îndeaproape pentru a verifica dacă medicamentele pe care le luați acționează adecvat, îndeosebi dacă luați vreunul dintre medicamentele enumerate mai jos:

- medicamente care vă subțiază sângele (anticoagulante), cum este warfarina
- rifampicină (un antibiotic)
- metotrexat (un medicament utilizat pentru supresia sistemului imun, folosit adesea în poliartrita reumatoidă)
- medicamente utilizate pentru controlul hipertensiunii arteriale și insuficienței cardiace denumite inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) și antagoniști ai receptorilor de angiotensină, exemplele incluzând enalapril și ramipril, losartan și valsartan
- litiu (un medicament utilizat pentru tratamentul anumitor tipuri de depresie)
- diuretice (medicamente care cresc diureza)
- ciclosporină sau tacrolimus (medicamente utilizate pentru supresia sistemului imun)
- digoxină (un medicament pentru tratamentul insuficienței cardiace și aritmiilor cardiace)
- minoxidil (un medicament utilizat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale)
- comprimate sau soluție orală de salbutamol (un medicament pentru astmul bronșic)
- anticoncepționale
- terapie de substituție hormonală
- acid acetilsalicilic, riscul de ulcere gastrice fiind mai mare dacă utilizați <ARCOXIA> împreună cu acid acetilsalicilic.
 - <ARCOXIA> poate fi luat împreună cu doze mici de acid acetilsalicilic. Dacă luați în mod obișnuit doze mici de acid acetilsalicilic pentru a preveni infarctul miocardic sau accidentul vascular cerebral, nu trebuie să opriți administrarea acestuia fără să discutați în prealabil cu medicul dumneavoastră.
 - nu utilizați doze mari de acid acetilsalicilic sau alte medicamente antiinflamatoare în timpul tratamentului cu <ARCOXIA>

Sarcina și alăptarea

Comprimatele de <ARCOXIA> nu trebuie administrate în timpul sarcinii. Nu utilizați comprimatele dacă sunteți gravidă sau considerați că ați putea fi gravidă sau dacă intenționați să deveniți gravidă. Dacă deveniți gravidă, întrerupeți administrarea comprimatelor și informați medicul dumneavoastră. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă nu sunteți sigură sau dacă aveți nevoie de sfaturi suplimentare.

Nu se cunoaște dacă <ARCOXIA> se excretă prin laptele uman. Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, informați medicul dumneavoastră înainte de a utiliza <ARCOXIA>. În cazul în care utilizați <ARCOXIA>, nu trebuie să alăptați.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

La unii pacienți care utilizează <ARCOXIA> s-au raportat amețeli și somnolență.

În cazul în care prezentați amețeli sau somnolență nu trebuie să conduceți.

În cazul în care prezentați amețeli sau somnolență nu trebuie să folosiți unelte sau utilaje.

Informații importante privind unele componente ale <ARCOXIA>

<ARCOXIA> conține lactoză. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la anumite categorii de glucide, adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a utiliza acest medicament.

3. CUM SĂ UTILIZAȚI <ARCOXIA>

Utilizați întotdeauna <ARCOXIA> exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Comprimatele de <ARCOXIA> nu trebuie utilizate de copii sau adolescenți cu vârsta sub 16 ani.

Utilizați comprimatele de <ARCOXIA> pe cale orală o dată pe zi. <ARCOXIA> poate fi utilizat cu sau fără alimente.

Nu utilizați mai mult decât doza recomandată pentru starea dumneavoastră. Din când în când, medicul dumneavoastră va dori să discutați despre tratamentul efectuat. Este important să utilizați cea mai mică doză care să vă controleze durerea și nu trebuie să luați <ARCOXIA> mai mult timp decât este necesar. Se recomandă aceasta deoarece riscul de infarct miocardic și accident vascular cerebral poate să crească după tratament prelungit, în special cu doze mari.

Boală artrozică

Doza recomandată este de 30 mg o dată pe zi, crescând până la maxim 60 mg o dată pe zi, dacă este necesar.

Poliartrită reumatoidă

Doza recomandată este de 90 mg o dată pe zi.

Gută

Doza recomandată este de 120 mg o dată pe zi, doză care trebuie administrată doar în perioada acută dureroasă, cu durata tratamentului limitată la maxim 8 zile.

Spondilită anchilozantă

Doza recomandată este de 90 mg o dată pe zi.

Persoane cu afecțiuni hepatice

- Dacă aveți o boală hepatică ușoară, nu trebuie să utilizați mai mult de 60 mg pe zi.
- Dacă aveți boală hepatică **moderată**, nu trebuie să utilizați mai mult de 60 mg **o dată la 2 zile** sau 30 mg pe zi.

Dacă utilizați mai mult decât trebuie din <ARCOXIA>

Nu trebuie să utilizați niciodată mai multe comprimate decât vă recomandă medicul dumneavoastră. În cazul în care luați prea multe comprimate de <ARCOXIA>, trebuie să vă prezentați imediat pentru consult medical.

Dacă uitați să utilizați <ARCOXIA>

Este important să utilizați <ARCOXIA> așa cum v-a prescris medicul dumneavoastră. Dacă uitați să luați o doză, urmați tratamentul în continuare conform schemei recomandate. Nu luați o doză dublă pentru a compensa comprimatul uitat.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest produs, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, <ARCOXIA> poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Dacă prezentați oricare dintre aceste semne, trebuie să opriți administrarea <ARCOXIA> și să discutați imediat cu medicul dumneavoastră:

- apar sau se agravează respirația dificilă, durerile în piept sau umflarea gleznelor
- colorare în galben a pielii și a albului ochilor (icter) - acestea sunt semne ale afecțiunilor hepatice
- dureri de stomac severe sau continue sau scaunele dumneavoastră devin de culoare neagră
- o reacție alergică - care poate include afecțiuni pe piele cum sunt ulcerații sau vezicule, sau umflarea feței, buzelor, limbii sau gâtului care poate determina dificultăți în respirație

Următoarele reacții adverse pot să apară în timpul tratamentului cu <ARCOXIA>:

Frecvente (întâlnite la mai mult de 1 din 100 pacienți și la mai puțin de 1 din 10 pacienți)

Stare de slăbiciune și oboseală, amețeli, cefalee, simptome asemănătoare gripei, diaree, gaze intestinale, greață, indigestie (dispepsie), dureri sau disconfort la nivelul stomacului, senzație de arsură în capul pieptului, modificări ale testelor sanguine legate de starea ficatului, tumefacția picioarelor și/sau a gambelor datorată retenției de lichide (edeme), creșterea tensiunii arteriale, palpitații, vântăți.

Mai puțin frecvente (întâlnite la mai mult de 1 din 1000 pacienți și la mai puțin de 1 din 100 pacienți)

Balonare la nivelul stomacului sau intestinului, dureri în piept, insuficiență cardiacă, infarct miocardic, accident vascular cerebral, atac ischemic tranzitor, ritm cardiac anormal (fibrilație atrială), infecții la nivelul căilor respiratorii superioare, valori crescute ale potasiului în sânge, modificări în sânge sau urină ale testelor legate de starea rinichilor, modificări ale peristaltismului intestinal inclusiv constipație, senzație de uscăciunea gurii, ulcerații bucale, modificarea gustului, gastroenterită, gastrită, ulcer gastric, vărsături (stare de rău), sindrom de colon iritabil, inflamația esofagului, vedere încețoșată, iritație și înroșire oculară, sângerare nazală, senzație de țuuituri în urechi, amețală, creșteri sau scăderi ale poftei de mâncare, creștere în greutate, crampe/spasme musculare, dureri/rigiditate musculară, insomnie, somnolență, senzație de amorțeală sau furnicături, anxietate, depresie, scăderea capacității de concentrare, dificultate în respirație, tuse, umflarea feței, congestie trecătoare la nivelul pielii, erupție trecătoare pe piele sau senzație de mâncărime la nivelul pielii, infecții ale tractului urinar.

Rare (întâlnite la mai mult de 1 din 10000 pacienți și la mai puțin de 1 din 1000 pacienți)

Valori scăzute ale sodiului în sânge.

Foarte rare (întâlnite la mai puțin de 1 din 10000 pacienți)

Reacții alergice (care pot fi atât de severe încât să necesite asistență medicală de urgență), inclusiv urticarie, umflarea feței, buzelor, limbii și/sau a gâtului care poate determina dificultăți în respirație sau la înghițire, brohospasm (respirație șuierătoare sau scurtarea respirației), reacții cutanate severe, inflamație a mucoasei gastrice sau ulcere gastrice care se pot agrava și pot determina sângerare, afecțiuni hepatice, afecțiuni renale grave, creștere severă a tensiunii arteriale, confuzie, senzația de a vedea, simți sau auzi lucruri care nu sunt acolo (halucinații).

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ <ARCOXIA>

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

Nu utilizați <ARCOXIA> după data de expirare înscrisă pe ambalaj. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Flacoane: A se ține flaconul bine închis, pentru a fi protejat de umiditate.

Blistere: A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de umiditate.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține <ARCOXIA>

- Substanța activă este etoricoxib. Fiecare comprimat filmat conține etoricoxib 30, 60, 90 sau 120 mg.
- Celelalte componente sunt:
Nucleu: hidrogenofosfat de calciu (anhidru), croscarmeloză sodică, stearat de magneziu, celuloză microcristalină.
Film: ceară Carnauba, lactoză monohidrat, hipromeloză, dioxid de titan (E171), triacetat de glicerol. Comprimatele de 30, 60 și 120 mg conțin, de asemenea, oxid galben de fer (E172, colorant) și indigo carmin lac (E132, colorant).

Cum arată <ARCOXIA> și conținutul ambalajului

Comprimatele de <ARCOXIA> sunt disponibile în patru concentrații:

Comprimate filmate de 30 mg biconvexe, de forma unui măr, de culoare albastru-verzui, marcate pe una dintre fețe cu „ACX 30”, iar pe cealaltă cu „101”.

Comprimate filmate de 60 mg biconvexe, de forma unui măr, de culoare verde închis, marcate pe una dintre fețe cu „ARCOXIA 60”, iar pe cealaltă cu „200”.

Comprimate filmate de 90 mg biconvexe, de forma unui măr, de culoare albă, marcate pe una dintre fețe cu „ARCOXIA 90”, iar pe cealaltă cu „202”.

Comprimate filmate de 120 mg biconvexe, de forma unui măr, de culoare verde deschis, marcate pe una dintre fețe cu „ARCOXIA 120”, iar pe cealaltă cu „204”.

Mărimi de ambalaj:

30 mg:

Ambalaje cu blistere conținând 7 și 28 comprimate.

60, 90 și 120 mg:

Ambalaje cu blistere conținând 2, 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 98 sau 100 comprimate; sau flacoane conținând 30 și 90 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul Autorizației de punere pe piață și producătorul

[Vezi Anexa 1 - *A se completa la nivel național*]

{Nume și adresă}

{telefon}

{fax}

{e-mail}

Acest medicament este autorizat în Statele Membre ale Spațiului Economic European (AEE) sub următoarele denumiri comerciale:

Austria	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg-Filmtabletten
Belgia	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg, comprimés pelliculés
Bulgaria	ARCOXIA
Republica Cehă	ARCOXIA 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg
Cipru	Arcoxia 30, 60, 90, 120 mg
Danemarca	Arcoxia
Estonia	Arcoxia
Finlanda	Arcoxia 30, 60, 90 ja 120 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Franța	Arcoxia 30 mg, comprimé pelliculé
Germania	ARCOXIA 30/60/90/120 mg Filmtabletten
Grecia	ARCOXIA 30mg, 60mg, 90mg, 120mg film-coated tablets
Ungaria	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg filmtabletta
Islanda	Arcoxia
Irlanda	Arcoxia 30, 60, 90 or 120 mg film-coated tablets
Italia	Arcoxia 30, 60, 90, 120 mg compresse rivestite con film
Letonia	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg un 120 mg apvalkotās tablets
Lituania	Arcoxia 30, 60, 90, 120 mg plėvele dengtos tabletės
Luxemburg	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg, comprimés pelliculés
Malta	ARCOXIA 30, 60, 90 or 120 mg film-coated tablets
Olanda	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg
Norvegia	Arcoxia
Polonia	ARCOXIA 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg tabletki powlekane
Portugalia	ARCOXIA 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg comprimidos revestidos por película
Romania	ARCOXIA 60 mg, 90 mg, 120 mg, comprimate filmate
Republica Slovacia	ARCOXIA 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg
Slovenia	Arcoxia 30/60/90/120 mg filmsko obložene tablete
Spania	Arcoxia 30, 60, 90 y 120 mg comprimidos recubiertos con película
Suedia	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg och 120 mg filmdragerade tabletter
Marea Britanie	ARCOXIA 30, 60, 90 or 120 mg film-coated tablets

Acest prospect a fost aprobat în (LL/AAAA).

ANEXA IV

CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE INTRODUCERE PE PIAȚĂ

CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE INTRODUCERE PE PIAȚĂ

Autoritățile naționale competente (ANC) se vor asigura că următoarele condiții sunt îndeplinite de titularii autorizațiilor de introducere pe piață:

- Trebuie trimisă o comunicare directă către personalul medico-sanitar (DHPC) către tot personalul medico-sanitar care prescrie etoricoxib conform practicilor naționale. Aceste informații trebuie să informeze personalul medico-sanitar asupra riscului cardiorenal asociat administrării de Arcoxia și trebuie să fie conforme cu DHPC avizată de CHMP.