

PRÍLOHA I

**ZOZNAM NÁZVOV, LIEKOVÝCH FORM, MNOŽSTIEV ÚČINNÝCH LÁTOK
V LIEKACH, SPÔSOBOV PODÁVANIA, UCHÁDZAČOV/DRŽITEĽOV ROZHODNUTIA
O REGISTRÁCII V ČLENSKÝCH ŠTÁTOCH**

Členský štát	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Vymyslený názov	Množstvo účinnej látky	Lieková forma	Spôsob podávania
Rakúsko	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau - City - StraÙe 6 A-1220 Wien Austria	Arcoxia	90 mg	filmom obalené tablety	perorálne použitie
Belgicko	Merck Sharp and Dohme Chasussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Belgium	Arcoxia	90 mg	filmom obalené tablety	perorálne použitie
Česká republika	Merck Sharp & Dohme B.V. Waanderweg 39 NL-2031 BN Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	filmom obalené tablety	perorálne použitie
Cyprus	Merck Sharp & Dohme BV. Waarderweg 39 NL-2031 BN Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	filmom obalené tablety	perorálne použitie
Dánsko	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 Postbox 581 NL 2031 BN Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	filmom obalené tablety	perorálne použitie
Estónsko	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Estonia	Arcoxia	90 mg	filmom obalené tablety	perorálne použitie
Fínsko	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, P.O Box 581 NL-2031 BN Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	filmom obalené tablety	perorálne použitie

Členský štát	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Vymyslený názov	Množstvo účinnej látky	Lieková forma	Spôsob podávania
Francúzsko	Merck Sharp Dohme Chibret 3 avenue Hoche 75114 Paris Cedex 8 France	Arcoxia	90 mg	filmom obalené tablety	perorálne použitie
Nemecko	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Germany	Arcoxia	90 mg	filmom obalené tablety	perorálne použitie
Grécko	VIANEX S.A. Tatoiou Street Nea Erythrea 14671 Greece	Arcoxia	90 mg	filmom obalené tablety	perorálne použitie
Maďarsko	Merck Sharp & Dohme Magyarország Kft. Alkotás utca 50 1123 Budapest Hungary	Arcoxia	90 mg	filmom obalené tablety	perorálne použitie
Island	Merck Sharp & Dohme - Regulatory Affairs Iceland Smedeland 8 DK-2600 Glostrup Danmark	Arcoxia	90 mg	filmom obalené tablety	perorálne použitie
Írsko	Merck Sharp and Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9B4 England	Arcoxia	90 mg	filmom obalené tablety	perorálne použitie
Taliansko	Merck Sharp & Dohme S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Roma Italy	Arcoxia	90 mg	filmom obalené tablety	perorálne použitie

Členský štát	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Vymyslený názov	Množstvo účinnej látky	Lieková forma	Spôsob podávania
Lotyšsko	SIA Merck Sharp & Dohme Latvija Skanstes 13 Riga, LV-1013 Latvia	Arcoxia	90 mg	filmom obalené tablety	perorálne použitie
Litva	UAB „Merck Sharp & Dohme“ Lenktoji str. 27/ Kestucio str. 59 LT-08124 Vilnius Lithuania	Arcoxia	90 mg	filmom obalené tablety	perorálne použitie
Luxembursko	Merck Sharp & Dohme Chaussee de Waterloo 1135 B – 1180 Bruxelles Belgium	Arcoxia	90 mg	filmom obalené tablety	perorálne použitie
Malta	Merck, Sharp & Dohme Ltd. Hertfordshire Road Hoddesdon Hertsfordshire EN11 9BU United Kindgdom	Arcoxia	90 mg	filmom obalené tablety	perorálne použitie
Holandsko	Merck Sharp & Dohme B.V. Waanderweg 39 NL-2031 BN Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	filmom obalené tablety	perorálne použitie
Nórsko	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 NL-2031 BN Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	filmom obalené tablety	perorálne použitie
Poľsko	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Chłodna 51 00-867 Warsaw Poland	Arcoxia	90 mg	filmom obalené tablety	perorálne použitie

Členský štát	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Vymyslený názov	Množstvo účinnej látky	Lieková forma	Spôsob podávania
Portugalsko	Merck Sharp & Dohme, Lda. PRT Quinta da Fonte – Edifício Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo Paço d' Arcos Portugal	Arcoxia	90 mg	filmom obalené tablety	perorálne použitie
Slovensko	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O. Box 581 NL-2031 BN Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	filmom obalené tablety	perorálne použitie
Slovinsko	Merck Sharp & Dohme inovativna zdravila d.o.o. Šmartinska 140 1000 Ljubljana Slovenia	Arcoxia	90 mg	filmom obalené tablety	perorálne použitie
Španielsko	Merck Sharp & Dohme de España, S.A. Josefa Valcárcel, 38 28027 Madrid Spain	Arcoxia	90 mg	filmom obalené tablety	perorálne použitie
Švédsko	Merck Sharp & Dohme BV PO Box 581 NL-2003 PC Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	filmom obalené tablety	perorálne použitie
Veľká Británia	Merck Sharpe & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU United Kingdom	Arcoxia	90 mg	filmom obalené tablety	perorálne použitie

PRÍLOHA II

**ODBORNÉ ZÁVERY A ODÔVODNENIE ÚPRAV V SÚHRNE CHARAKTERISTICKÝCH
VLASTNOSTÍ LIEKU A PÍSOMNEJ INFORMÁCII PRE POUŽÍVATEĽOV PREDLOŽENÉ
AGENTÚROU EMEA**

ODBORNÉ ZÁVERY

Úvod

Etorikoxib je selektívnym inhibítorom COX-2 (cyklooxygenázy 2) indikovaným pri symptomatickej úľave od osteoartritídy (OA, 30-60mg raz denne (rd)), reumatoidnej artritídy (RA, 90mg rd) a bolesti a znakov zápalu spojených s akútnou dnou (120mg rd).

Etorikoxib bol zahrnutý v predošlých postupoch preskúmania výboru CHMP o bezpečnosti selektívnych inhibítorov COX-2, v ktorých bol zvažovaný v rokoch 2004 a 2005. Oba postupy preskúmania sa týkali bezpečnosti inhibičných produktov COX-2, včítane etorikoxibu, s osobitným zameraním na gastrointestinálnu (GI) a kardiovaskulárnu (KV) bezpečnosť. Tieto viedli k aktualizáciám informácií o lieku tak, aby pri selektívnych inhibítoroch COX-2 boli zahrnuté upozornenia k jednotlivým triedam o riziku KV, trombotických, GI a závažných kožných reakcií. Okrem upozornení k jednotlivým systémovým orgánovým triedam a kontraindikácií, zahrnutých pre všetky selektívne inhibítory COX-2, kontraindikácia u pacientov s hypertenziou, ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný, bola zahrnutá osobitne pre etorikoxib kvôli dôkazom o vyšších mierach kardioresnálnych udalostí, než u iných inhibítorov COX-2.

V marci 2006 držiteľia povolenia na uvedenie lieku Arcoxia (etorikoxib) na trh predložili žiadosť o rozšírenie schválenej indikácie tak, aby zahŕňala liečbu ankylozujúcej spondylitídy (AS) pri odporúčanej dennej dávke 90 mg. Počas hodnotenia postupu boli vznesené výhrady k dlhodobej bezpečnosti 90 mg etorikoxibu u pacientov s AS. Po výhradách vzhľadom na možné zvýšené kardiovaskulárne (KV) riziko súvisiace s použitím dávky 90 mg etorikoxibu, Francúzsko usúdilo, že je potrebné posúdenie profilu prínosu/rizika lieku Arcoxia. Preto Francúzsko poslalo oznámenie, ktoré dostala EMEA 19. septembra 2007 a 20. septembra 2007 sa začal postup podľa článku 6 ods. 12 nariadenia Komisie 1084/2003/ES.

Výbor CHMP posúdil údaje predložené držiteľmi povolení na uvedenie na trh z klinických skúšok, štúdií o použití liekov a spontánne hlásenia o nežiaducich reakciách na lieky. Výbor CHMP zhodnotil údaje o účinnosti predložené pre AS a bezpečnostné údaje pozbierané k AS a tiež údaje v populácii reumatoidnej artritídy, pre ktorú je na liečbu schválená rovnaká dávka.

Výbor CHMP 26. júna 2008 usúdil, že údaje potvrdzujú známy relatívny bezpečnostný profil etorikoxibu vzhľadom na nežiaduce renovaskulárne udalosti (hypertenzia, edém a kongestívnu srdcovú slabosť), ale podobné KV trombotické riziko ako u diklofenaku a určitý stupeň výhody bezpečnosti pre horný GI trakt v porovnaní s naproxenom a diklofenakom (hoci nie osobitnú bezpečnostnú výhodu pre dolný GI trakt). Existuje málo priamych komparatívnych bezpečnostných údajov pre jednotlivé nesteroidové antiflogistiká (NSAID), iné ako diklofenak a naproxen, a preto je ťažké určiť riziká pre etorikoxib, v porovnaní s ibuprofenom, ketoprofenom alebo inými menej často používanými NSAID.

Údaje o používaní liekov ukázali, že určití pacienti s vysokým krvným tlakom začínajú liečbu etorikoxibom. Výbor CHMP preto odporúča sprísnenie tejto kontraindikácie u hypertenzných pacientov a upozorňuje predpisujúcich lekárov, že krvný tlak sa musí sledovať najmä 2 týždne od začiatku liečby. Zdravotníci mali byť o týchto opatreniach informovaní listom (PLZ).

Údaje z klinických štúdií ukázali klinicky významný liečebný účinok 90 mg etorikoxibu raz denne pre indikácie AS, no sú k dispozícii určité dostupné údaje naznačujúce, že efekt môžu vykazovať aj nižšie dávky. Výbor CHMP preto odporúča, aby boli skúmané štúdie na vyhľadanie dávky tak, aby sa dalo usúdiť, či liečba dávkou 60 mg raz denne by mohla byť pre niektorých pacientov dostatočná.

Na základe posúdenia dostupných údajov, výbor CHMP usudzuje, že prínosy etorikoxibu vyvažujú riziká v liečbe reumatoidnej artritídy a ankylozujúcej spondylitídy.

ODÔVODNENIE ÚPRAV V SÚHRNOCH CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU A PÍ SOMNEJ INFORMÁCII PRE POUŽÍVATEĽOV

- Výbor posúdil postup vykonaný podľa článku 6 ods. 12 nariadenia Komisie ES č. 1084/2003 pre liek Arcoxia a súvisiace názvy.

Keďže

- Z hľadiska dostupných údajov výbor CHMP usúdil, že pomer prínosu/rizika pre liek Arcoxia (etorikoxib) v dávke 90 mg je pre indikáciu AS pozitívny, avšak do súhrnu charakteristických vlastností lieku a písomnej informácie pre používateľov boli pridané revízie častí kontraindikácie a upozornenia týkajúce sa kardioreálnej bezpečnosti.

Výbor CHMP odporučil schválenie zmeny povolenia na uvedenie lieku na trh, pre ktorú sú súhrny charakteristických vlastností lieku, označenia a písomné informácie pre používateľov uvedené v Prílohe III a podmienky udelenia stanovené v Prílohe IV.

PRÍLOHA III

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU, OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

<ARCOXIA (pozri Prílohu I)> 30 mg filmom obalené tablety
<ARCOXIA (pozri Prílohu I)> 60 mg filmom obalené tablety
<ARCOXIA (pozri Prílohu I)> 90 mg filmom obalené tablety
<ARCOXIA (pozri Prílohu I)> 120 mg filmom obalené tablety
[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne.]

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 30, 60, 90 alebo 120 mg etorikoxibu.

Pomocná látka:

30-mg tableta obsahuje 1,4 mg laktózy,
60-mg tableta obsahuje 2,8 mg laktózy,
90-mg tableta obsahuje 4,2 mg laktózy,
120-mg tableta obsahuje 5,6 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

30 mg tablety: modrozelené bikonvexné tablety v tvare jablka s vyrazením „101“ na jednej strane a „ACX 30“ na druhej strane.

60 mg tablety: tmavozelené bikonvexné tablety v tvare jablka s vyrazením „200“ na jednej strane a „ARCOXIA 60“ na druhej strane.

90 mg tablety: biele bikonvexné tablety v tvare jablka s vyrazením „202“ na jednej strane a „ARCOXIA 90“ na druhej strane.

120 mg tablety: svetlozelené bikonvexné tablety v tvare jablka s vyrazením „204“ na jednej strane a „ARCOXIA 120“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

Keďže kardiovaskulárne riziko etorikoxibu sa môže zvyšovať s dávkou a trvaním liečby, dĺžka liečby má byť čo možno najkratšia a má sa použiť najnižšia účinná denná dávka. Pacientova potreba úľavy

od príznakov a jeho odpoveď na liečbu sa majú pravidelne prehodnocovať, zvlášť u pacientov s osteoartrózou (pozri časti 4.3, 4.4, 4.8 a 5.1).

Osteoartróza

Odporúčaná dávka je 30 mg jedenkrát denne. U niektorých pacientov s nedostatočným zmiernením symptómov môže účinnosť zlepšiť zvýšená dávka 60 mg jedenkrát denne. Ak sa nedostaví zväčšenie terapeutického benefitu, majú sa zvážiť iné možnosti liečby.

Reumatoidná artritída

Odporúčaná dávka je 90 mg jedenkrát denne.

Akútna dnavá artritída

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

Ankylozujúca spondylitída

Odporúčaná dávka je 90 mg jedenkrát denne.

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

dávka pre OA nemá prekročiť 60 mg denne.

dávka pre RA a ankylozujúcu spondylitídu nemá prekročiť 90 mg denne.

dávka pre akútnu dnavú artritídu nemá prekročiť 120 mg denne, liečba je limitovaná na maximálne 8 dní.

Starší pacienti

Pre starších pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. Tak ako pri iných liekoch, u starších pacientov je potrebná opatnosť (pozri časť 4.4).

Hepatálna insuficiencia

Bez ohľadu na indikáciu sa u pacientov s miernou hepatálnou dysfunkciou (Child-Pugh skóre 5-6) nemá prekročiť dávka 60 mg jedenkrát denne. U pacientov so stredne ťažkou hepatálnou dysfunkciou (Child-Pugh skóre 7-9) sa bez ohľadu na indikáciu nemá prekročiť dávka 60 mg **každý druhý deň**; môže sa tiež zvážiť podávanie 30 mg raz denne.

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

Renálna insuficiencia

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

Pediatrickí pacienti

Etorikoxib je kontraindikovaný u detí a dospievajúcich mladších ako 16 rokov (pozri časť 4.3).

4.3 Kontraindikácie

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

Aktívny peptický vred alebo aktívne gastrointestinálne (GI) krvácanie.

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

Gravidita a laktácia (pozri časti 4.6 a 5.3).

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

Odhadovaný renálny klírens kreatinínu <30 ml/min.

Deti a dospievajúci mladší ako 16 rokov.

Zápalové ochorenie čreva.

Kongestívne srdcové zlyhanie (NYHA II-IV).

Pacienti s hypertenziou, ktorých krvný tlak je trvalo zvýšený nad 140/90 mmHg a nie je adekvátne kontrolovaný.

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Gastrointestinálne účinky

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

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

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

Kardiovaskulárne účinky

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

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

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

Renálne účinky

Renálne prostaglandíny môžu hrať kompenzačnú úlohu pri udržiavaní renálnej perfúzie. Pri zníženej renálnej perfúzii môže preto podanie etorikoxibu znížiť tvorbu prostaglandínov, sekundárne prietok krvi obličkami a tým zhoršiť renálnu funkciu. Pacienti, u ktorých je riziko takejto reakcie najvyššie, sú

pacienti s už existujúcou významne zníženou funkciou obličiek, s nekompenzovaným srdcovým zlyhaním alebo cirhózou. U takýchto pacientov treba zväžiť monitorovanie renálnych funkcií.

Retencia tekutín, edémy a hypertenzia

Tak ako pri iných liekoch, o ktorých je známe, že inhibujú syntézu prostaglandínov, sa u pacientov užívajúcich etorikoxib pozorovala retencia tekutín, edémy a hypertenzia. Všetky nesteroidné protizápalové lieky (NSA) vrátane etorikoxibu môžu byť spojené s novým výskytom alebo návratom kongestívneho srdcového zlyhania. Informácie o dávkovo závislej odpovedi pre etorikoxib pozri v časti 5.1. Opatrnosť je potrebná u pacientov s anamnézou srdcového zlyhania, ľavokomorovej dysfunkcie alebo hypertenzie a u pacientov s už existujúcim edémom akéhokoľvek pôvodu. Ak existuje klinický dôkaz zhoršenia stavu týchto pacientov, je potrebné vykonať vhodné opatrenia vrátane prerušenia liečby etorikoxibom.

Etorikoxib môže byť spojený s častejšou a ťažšou hypertenziou než niektoré iné NSA a selektívne inhibitory COX-2, najmä vo vysokých dávkach. Preto sa má pred liečbou etorikoxibom skontrolovať hypertenzia (pozri časť 4.3) a počas liečby etorikoxibom sa má venovať osobitná pozornosť monitorovaniu krvného tlaku. Krvný tlak sa má sledovať v priebehu dvoch týždňov po nasadení liečby a neskôr v pravidelných intervaloch. Ak sa krvný tlak významne zvýši, je nutné zväžiť alternatívnu liečbu.

Účinky na pečeň

V klinických štúdiách bolo u približne 1 % pacientov liečených etorikoxibom 30, 60 a 90 mg denne v období do jedného roka hlásené zvýšenie alanínaminotransferázy (ALT) a/alebo aspartátaminotransferázy (AST) (približne troj- alebo viacnásobok hornej hranice normy).

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

Všeobecne

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

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

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

Etorikoxib môže maskovať horúčku a iné prejavy zápalu.

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

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

Tablety <ARCOXIA> obsahujú laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, lapónskeho deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakodynamické interakcie

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

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

Kyselina acetylsalicylová: V štúdiu u zdravých dobrovoľníkov v ustálenom stave, nemal etorikoxib 120 mg jedenkrát denne žiaden účinok na antitrombocytnú aktivitu kyseliny acetylsalicylovej (81 mg jedenkrát denne). Etorikoxib sa môže užívať súbežne s kyselinou acetylsalicylovou v dávkach používaných na kardiovaskulárnu profylaxiu (nízke dávky kyseliny acetylsalicylovej). Súbežné podávanie nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej a etorikoxibu však môže mať za následok zvýšený výskyt GI vredov alebo iných komplikácií v porovnaní s užívaním samotného etorikoxibu. Súbežné podávanie etorikoxibu s dávkami kyseliny acetylsalicylovej vyššími ako sú dávky na kardiovaskulárnu prevenciu alebo s inými NSA sa neodporúča. (Pozri časti 5.1 a 4.4.)

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

Farmakokinetické interakcie

Účinok etorikoxibu na farmakokinetiku iných liekov

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

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

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

Hormonálna substitučná terapia (HST): Podávanie etorikoxibu 120 mg s hormonálnou substitučnou terapiou pozostávajúcou z konjugovaných estrogénov (0,625 mg PREMARINTM) počas 28 dní zvýšilo priemerný ustálený stav $AUC_{0-24 \text{ hod}}$ nekonjugovaného estrónu (41 %), equilínu (76 %) a 17- β -estradiolu (22 %). Účinok odporúčaných chronických dávok etorikoxibu (30, 60 a 90 mg) nebol skúmaný. Účinky etorikoxibu 120 mg na expozíciu ($AUC_{0-24 \text{ hod}}$) týmto estrogénovým zložkám PREMARIN-u boli menej než polovičné v porovnaní s tými, ktoré sa pozorovali keď bol PREMARIN podávaný sám a dávka bola zvýšená z 0,625 na 1,25 mg. Klinická významnosť týchto zvýšení nie je známa, a vyššie dávky PREMARIN-u v kombinácii s etorikoxibom neboli skúmané. Tieto zvýšenia estrogénovej koncentrácie treba brať do úvahy pri výbere postmenopauzálnnej hormonálnej terapie na užívanie s etorikoxibom, pretože vzostup estrogénovej expozície môže zvýšiť riziko nežiaducich účinkov spojených s HST.

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

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

Účinok etorikoxibu na lieky metabolizované sulfotransferázami

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

Účinok etorikoxibu na lieky metabolizované izoenzymami CYP

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

Účinok iných liekov na farmakokinetiku etorikoxibu

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

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

Rifampicín: Súbežné podanie etorikoxibu a rifampicínu, silného induktora enzýmov CYP, vyvolalo 65 %-né zníženie plazmatickej koncentrácie etorikoxibu. Táto interakcia, keď sa etorikoxib podáva súbežne s rifampicínom, môže viesť k návratu symptómov. Zatiaľ čo táto informácia môže podnietiť

zvýšenie dávky, vyššie ako uvedené dávky etorikoxibu pre jednotlivé indikácie sa v kombinácii s rifampicínom nesledovali, a preto sa neodporúčajú (pozri časť 4.2).

Antacidá: Antacidá nemajú klinicky významný účinok na farmakokinetiku etorikoxibu.

4.6 Gravidita a laktácia

Gravidita

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

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

Laktácia

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch etorikoxibu na schopnosť viesť motorové vozidlá alebo obsluhovať stroje. Pacienti, ktorí majú závrat alebo somnolenciu počas užívania etorikoxibu sa však majú vyhnúť vedeniu vozidiel alebo obsluhovaniu strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

V klinických štúdiách sa hodnotila bezpečnosť etorikoxibu u 7 152 jedincov vrátane 4 614 pacientov s OA, RA, chronickou bolesťou dolnej časti chrbta alebo ankylozujúcou spondylitídou (približne 600 pacientov s OA alebo RA bolo liečených jeden rok alebo dlhšie).

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

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

V programe zameranom na kardiovaskulárnu bezpečnosť, v ktorom boli zlúčené údaje z troch aktívnym komparátorom kontrolovaných skúšok, bolo etorikoxibom (60 mg alebo 90 mg) liečených 17 412 pacientov s OA alebo RA počas obdobia s priemernou dĺžkou trvania približne 18 mesiacov. Bezpečnostné údaje a podrobnosti z tohto programu sú uvedené v časti 5.1.

V klinických štúdiách u pacientov s OA, RA, chronickou bolesťou dolnej časti chrbta alebo ankylozujúcou spondylitídou liečených etorikoxibom 30, 60 alebo 90 mg počas 12 týždňov, alebo v štúdiách programu MEDAL, alebo po jeho uvedení do praxe boli hlásené nasledujúce nežiaduce účinky s incidenciou väčšou ako u placeba:

[veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov sa nedá určiť)]

Infekcie a nákazy:

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

Poruchy imunitného systému:

Veľmi zriedkavé: reakcie z precitlivenosti vrátane angioedému, anafylaktické/anafylaktoidné reakcie vrátane šoku.

Poruchy metabolizmu a výživy:

Časté: edém/retencia tekutín.

Menej časté: zvýšenie alebo zníženie chuti, prírastok hmotnosti.

Psychiatrické poruchy a ochorenia:

Menej časté: úzkosť, depresia, zníženie psychickej vnímavosti.

Veľmi zriedkavé: zmätenosť, halucinácie.

Poruchy nervového systému:

Časté: závrat, bolesť hlavy.

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

Ochorenia oka:

Menej časté: rozmazané videnie, konjunktivitída.

Ochorenia ucha a labyrintu:

Menej časté: tinitus, vertigo.

Ochorenia srdca a poruchy srdcovej činnosti:

Časté: palpitácie.

Menej časté: atriálna fibrilácia, kongestívne srdcové zlyhanie, nešpecifické zmeny na EKG, infarkt myokardu¹.

Cievne poruchy:

Časté: hypertenzia.

Menej časté: začervenanie, cerebrovaskulárna príhoda¹, tranzientný ischemický atak.

Veľmi zriedkavé: hypertenzná kríza.

Ochorenia dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:

Menej časté: kašeľ, dyspnoe, epistaxa.

Veľmi zriedkavé: bronchospazmus.

Poruchy a ochorenia gastrointestinálneho traktu:

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

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

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

Ochorenia pečene a žlčových ciest:

Veľmi zriedkavé: hepatitída.

Poruchy kože a podkožného tkaniva:

Časté: ekchymóza.

Menej časté: edém tváre, pruritus, vyrážka.

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

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

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:

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

Poruchy obličiek a močovej sústavy:

Menej časté: proteinúria.

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

Celkové ochorenia a reakcie v mieste podania:

Časté: slabosť/únava, ochorenie podobné chrípke.

Menej časté: bolesť na hrudníku.

Abnormálne laboratórne a funkčné vyšetrenia:

Časté: zvýšenie ALT, zvýšenie AST.

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

Zriedkavé: zníženie sodíka v krvi.

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

4.9 Predávkovanie

V klinických štúdiách podanie etorikoxibu v jednorazových dávkach až do 500 mg a pri opakovaných dávkach až do 150 mg/deň počas 21 dní nevedlo k významnej toxicite. Vyskytli sa správy o akútnom predávkovaní etorikoxibom, hoci vo väčšine prípadov neboli hlásené nežiaduce účinky. Najčastejšie pozorované nežiaduce účinky boli v súlade s bezpečnostným profilom etorikoxibu (napr. gastrointestinálne prípady, kardiorenálne prípady).

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farakoterapeutická skupina: Nesteroidné antiflogistiká, antireumatiká – koxiby, ATC kód: M01 AH05

Mechanizmus účinku

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

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

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

Účinnosť

U pacientov s osteoartrózou (OA) etorikoxib 60 mg jedenkrát denne signifikantne zlepšil bolesť a hodnotenie stavu ochorenia pacientmi. Tieto prospešné účinky sa pozorovali už na začiatku druhého dňa liečby a pretrvávali počas 52 týždňov. Štúdie s etorikoxibom 30 mg jedenkrát týždenne preukázali počas 12-týždňového liečebného obdobia lepšiu účinnosť ako placebo (boli použité podobné hodnotenia ako v štúdiách vyššie). V štúdiu na stanovenie dávky preukázal etorikoxib 60 mg počas 6 týždňov liečby vo všetkých 3 primárnych cieľových ukazovateľoch signifikantne väčšie zlepšenie ako etorikoxib 30 mg. Dávka 30 mg nebola hodnotená pri osteoartróze rúk.

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

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

U pacientov s ankylozujúcou spondylitídou etorikoxib 90 mg jedenkrát denne signifikantne zlepšil bolesť chrbtice, zápal, stuhnutosť a funkčnosť. Klinický prínos etorikoxibu sa pozoroval už na druhý deň terapie po nasadení liečby a ostal zachovaný počas 52-týždňového liečebného obdobia.

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

Bezpečnosť

Medzinárodný dlhotrvajúci program etorikoxibu a diklofenaku pri artritíde („Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) Program“)

Program MEDAL bol prospektívne dizajnovaný program zameraný na kardiovaskulárnu (KV) bezpečnosť, v ktorom boli zlúčené údaje z troch randomizovaných, dvojito zaslepených, aktívnym komparátorom kontrolovaných skúšok, štúdie MEDAL, EDGE II a EDGE.

Štúdia MEDAL bola štúdia vedená výskytom cieľových KV ukazovateľov u 17 804 pacientov s OA a 5 700 pacientov s RA liečených etorikoxibom 60 mg (OA) alebo 90 mg (OA a RA) alebo diklofenakom 150 mg denne počas obdobia s priemernou dĺžkou trvania 20,3 mesiacov (maximum 42,3 mesiacov, medián 21,3 mesiacov). V tejto skúške sa zaznamenávali len závažné nežiaduce účinky a ukončenia liečby z dôvodu akýchkoľvek nežiaducich účinkov.

Štúdie EDGE a EDGE II porovnávali gastrointestinálnu tolerabilitu etorikoxibu oproti diklofenaku. Štúdia EDGE zahŕňala 7 111 pacientov s OA liečených etorikoxibom v dávke 90 mg denne (1,5-násobná dávka odporúčaná pre OA) alebo diklofenakom 150 mg denne počas obdobia s priemernou dĺžkou trvania 9,1 mesiacov (maximum 16,6 mesiacov, medián 11,4 mesiacov). Štúdia EDGE II zahŕňala 4 086 pacientov s RA liečených etorikoxibom 90 mg denne alebo diklofenakom 150 mg denne počas obdobia s priemernou dĺžkou trvania 19,2 mesiacov (maximum 33,1 mesiacov, medián 24 mesiacov).

V zlúčenom programe MEDAL bolo 34 701 pacientov s OA alebo RA liečených počas obdobia s priemernou dĺžkou trvania 17,9 mesiacov (maximum 42,3 mesiacov, medián 16,3 mesiacov), pričom

približne 12 800 pacientov dostávalo liečbu dlhšie ako 24 mesiacov. Pri vstupe do programu mali zúčastnení pacienti široké spektrum kardiovaskulárnych a gastrointestinálnych rizikových faktorov. Pacienti s anamnézou nedávneho infarktu myokardu, bajpasom koronárnej artérie alebo perkutánnou koronárnou intervenciou v rámci 6 mesiacov pred vstupom do štúdie boli vylúčení. Použitie gastroprotektívnych liekov a nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej bolo v štúdiách povolené.

Celková bezpečnosť

Medzi etorikoxibom a diklofenakom nebol signifikantný rozdiel vo výskyte kardiovaskulárnych trombotických príhod. Kardioreálne nežiaduce účinky sa častejšie pozorovali pri etorikoxibe ako pri diklofenaku a tento efekt bol závislý od dávky (pozri konkrétne výsledky nižšie). Gastrointestinálne a hepatálne nežiaduce účinky sa signifikantne častejšie pozorovali pri diklofenaku ako pri etorikoxibe. Incidencia nežiaducich účinkov v štúdiách EDGE a EDGE II a nežiaducich účinkov považovaných za závažné alebo vedúcich k ukončeniu liečby v štúdiu MEDAL bola vyššia pri etorikoxibe ako pri diklofenaku.

Výsledky kardiovaskulárnej bezpečnosti

Výskyt potvrdených trombotických kardiovaskulárnych závažných nežiaducich účinkov (pozostávajúcich z kardiálnych, cerebrovaskulárnych a periférnych cievnych príhod) bol medzi etorikoxibom a diklofenakom porovnateľný a údaje sú zosumarizované v tabuľke nižšie. Vo výskyte trombotických príhod neboli medzi etorikoxibom a diklofenakom žiadne štatisticky signifikantné rozdiely v žiadnej analyzovanej podskupine vrátane kategórií pacientov pokrývajúcich škálu kardiovaskulárneho rizika prítomného pri vstupe do štúdie. Pri oddelenom posudzovaní boli relatívne riziká potvrdených trombotických kardiovaskulárnych závažných nežiaducich účinkov pri etorikoxibe 60 mg alebo 90 mg v porovnaní s diklofenakom 150 mg podobné.

Tabuľka 1: Výskyt potvrdených trombotických KV príhod (zlúčený program MEDAL)			
	etorikoxib (N=16 819) 25 836 pacientskych rokov	diklofenak (N=16 483) 24 766 pacientskych rokov	porovnanie medzi liečbami
	Výskyt[†] (95 % IS)	Výskyt[†] (95 % IS)	relatívne riziko (95 % IS)
Potvrdené trombotické kardiovaskulárne závažné nežiaduce účinky			
podľa protokolu	1,24 (1,11, 1,38)	1,30 (1,17, 1,45)	0,95 (0,81, 1,11)
podľa liečebného zámeru	1,25 (1,14, 1,36)	1,19 (1,08, 1,30)	1,05 (0,93, 1,19)
Potvrdené kardiálne príhody			
podľa protokolu	0,71 (0,61, 0,82)	0,78 (0,68, 0,90)	0,90 (0,74, 1,10)
podľa liečebného zámeru	0,69 (0,61, 0,78)	0,70 (0,62, 0,79)	0,99 (0,84, 1,17)
Potvrdené cerebrovaskulárne príhody			
podľa protokolu	0,34 (0,28, 0,42)	0,32 (0,25, 0,40)	1,08 (0,80, 1,46)
podľa liečebného zámeru	0,33 (0,28, 0,39)	0,29 (0,24, 0,35)	1,12 (0,87, 1,44)
Potvrdené periférne cievne príhody			
podľa protokolu	0,20 (0,15, 0,27)	0,22 (0,17, 0,29)	0,92 (0,63, 1,35)
podľa liečebného zámeru	0,24 (0,20, 0,30)	0,23 (0,18, 0,28)	1,08 (0,81, 1,44)
[†] Príhody na 100 patientskych rokov; IS=interval spoľahlivosti N=celkový počet pacientov zahrnutých v perprotokolovej populácii Podľa protokolu: všetky prípady počas liečby skúmaným liekom alebo do 14 dní po ukončení (vylúčení: pacienti, ktorí užili <75 % ich skúmaného lieku alebo užili neskúmané NSA >10 % času). Podľa liečebného zámeru: všetky potvrdené prípady do konca skúšky (vrátane pacientov, u ktorých mohlo po vysadení skúmaného lieku dôjsť k expozícii neskúmaným intervenciám). Celkový počet pacientov náhodne zaradených do skupiny s etorikoxibom: n=17 412 a do skupiny s diklofenakom: n=17 289.			

KV mortalita, ako aj celková mortalita boli medzi liečebnými skupinami s etorikoxibom a diklofenakom podobné.

Kardiorenálne príhody

Približne 50 % pacientov zaradených do štúdie MEDAL malo pri vstupe do štúdie v anamnéze hypertenziu. V štúdiu bola incidencia ukončení liečby z dôvodu nežiaducich účinkov súvisiacich s hypertenziou štatisticky signifikantne vyššia pre etorikoxib ako pre diklofenak. Incidencia nežiaducich účinkov kongestívneho srdcového zlyhania (ukončenia liečby a závažné nežiaduce účinky) sa vyskytla v podobnom pomere pri etorikoxibe 60 mg v porovnaní s diklofenakom 150 mg, ale vo vyššom pomere pri etorikoxibe 90 mg v porovnaní s diklofenakom 150 mg (štatisticky signifikantné pre etorikoxib 90 mg oproti diklofenaku 150 mg v kohorte MEDAL OA). Incidencia nežiaducich účinkov potvrdeného kongestívneho srdcového zlyhania (nežiaduce účinky, ktoré boli závažné a vyústili do hospitalizácie alebo návštevy na pohotovosti) bola nesignifikantne vyššia pri etorikoxibe ako pri diklofenaku 150 mg a tento efekt bol závislý od dávky. Incidencia ukončení liečby z dôvodu nežiaducich účinkov súvisiacich s edémom bola vyššia pri etorikoxibe ako pri diklofenaku 150 mg a tento efekt bol závislý od dávky (štatisticky signifikantné pre etorikoxib 90 mg, ale nie pre etorikoxib 60 mg).

Kardiorenálne výsledky pre EDGE a EDGE II boli v súlade s výsledkami opísanými v štúdiu MEDAL.

V jednotlivých štúdiách programu MEDAL bola pre etorikoxib (60 mg alebo 90mg) absolútna incidencia ukončenia liečby v ktorejkoľvek liečebnej skupine do 2,6 % z dôvodu hypertenzie, do 1,9 % z dôvodu edému a do 1,1 % z dôvodu kongestívneho srdcového zlyhania, pričom vyšší výskyt ukončenia sa pozoroval pri etorikoxibe 90 mg ako pri etorikoxibe 60 mg.

Výsledky gastrointestinálnej tolerability programu MEDAL

V každej z troch čiastkových štúdií programu MEDAL sa pri etorikoxibe v porovnaní s diklofenakom pozoroval signifikantne nižší výskyt ukončení liečby z dôvodu akéhokoľvek klinického gastrointestinálneho nežiaduceho účinku (napr. dyspepsia, abdominálna bolesť, vred). Výskyt ukončení liečby z dôvodu nežiaducich klinických gastrointestinálnych účinkov na sto patientských rokov počas celého trvania štúdie bol nasledovný: 3,23 pre etorikoxib a 4,96 pre diklofenak v štúdiu MEDAL; 9,12 pre etorikoxib a 12,28 pre diklofenak v štúdiu EDGE a 3,71 pre etorikoxib a 4,81 pre diklofenak v štúdiu EDGE II.

Výsledky gastrointestinálnej bezpečnosti programu MEDAL

Celkovo boli príhody v hornom GI trakte definované ako perforácie, vrede a krvácania. Podskupina všetkých príhod v hornom GI trakte považovaná za komplikovanú zahŕňala perforácie, obštrukcie a komplikované krvácanie, podskupina príhod v hornom GI trakte považovaná za nekomplikovanú zahŕňala nekomplikované krvácania a nekomplikované vrede. Pri etorikoxibe bol pozorovaný signifikantne nižší výskyt všetkých príhod v hornom GI trakte v porovnaní s diklofenakom. Vo výskyte komplikovaných príhod nebol medzi etorikoxibom a diklofenakom signifikantný rozdiel. Pre podskupinu prípadov krvácania v hornom GI trakte (kombinované komplikované a nekomplikované) nebol medzi etorikoxibom a diklofenakom signifikantný rozdiel. Prínos etorikoxibu pre horný GI trakt nebol v porovnaní s diklofenakom štatisticky signifikantný u pacientov, ktorí súbežne užívali nízke dávky kyseliny acetylsalicylovej (približne 33 % pacientov).

Výskyt potvrdených komplikovaných a nekomplikovaných klinických príhod v hornom GI trakte (perforácie, vrede a krvácania, PVK) na sto patientských rokov bol pri etorikoxibe 0,67 (95 % IS: 0,57, 0,77) a pri diklofenaku 0,97 (95 % IS: 0,85, 1,10), čo predstavuje relatívne riziko 0,69 (95 % IS: 0,57, 0,83).

Hodnotil sa výskyt potvrdených príhod v hornom GI trakte u starších pacientov, a najväčšia redukcia sa pozorovala u pacientov vo veku ≥ 75 rokov (1,35 [95 % IS: 0,94, 1,87]) prípadov na sto patientských rokov pri etorikoxibe oproti 2,78 [95 % IS: 2,14, 3,56] pri diklofenaku).

Výskyt potvrdených klinických príhod v dolnom GI trakte (perforácia, obštrukcia alebo krvácanie (POK) tenkého alebo hrubého čreva) nebol medzi etorikoxibom a diklofenakom signifikantne rozdielny.

Výsledky hepatálnej bezpečnosti programu MEDAL

Etorikoxib bol spojený so štatisticky signifikantne nižším výskytom ukončení liečby z dôvodu hepatálnych nežiaducich účinkov ako diklofenak. V zlúčenom programe MEDAL ukončilo liečbu z dôvodu hepatálnych nežiaducich účinkov 0,3 % pacientov liečených etorikoxibom a 2,7 % pacientov liečených diklofenakom. Výskyt na sto patientskych rokov bol pri etorikoxibe 0,22 a pri diklofenaku 1,84 (hodnota p bola pre porovnanie etorikoxibu oproti diklofenaku $<0,001$). Väčšina hepatálnych nežiaducich účinkov v programe MEDAL však bola nezávažná.

Ďalšie údaje o trombotickej kardiovaskulárnej bezpečnosti

V klinických štúdiách, okrem štúdií programu MEDAL, bolo približne 3 100 pacientov liečených etorikoxibom ≥ 60 mg denne počas 12 týždňov alebo dlhšie. Medzi pacientmi liečenými etorikoxibom ≥ 60 mg, placebom alebo NSA inými ako naproxén nebol vo výskyte potvrdených závažných trombotických kardiovaskulárnych príhod zrejmy rozdiel. Výskyt týchto príhod bol však vyšší u pacientov, ktorí dostávali etorikoxib, oproti tým, ktorí dostávali 500 mg naproxénu dvakrát denne. Rozdiel v protidoštičkovej aktivite niektorých NSA inhibujúcich COX-1 a selektívnych inhibítorov COX-2 môže mať klinický význam u pacientov s rizikom tromboembolických príhod. Selektívne inhibitory COX-2 znižujú tvorbu systémového (a preto možno endoteliálneho) prostacyklínu bez ovplyvnenia doštičkového tromboxánu. Klinická dôležitosť týchto pozorovaní nebola stanovená.

Ďalšie údaje o gastrointestinálnej bezpečnosti

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

Štúdia renálnej funkcie u starších pacientov

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní sa etorikoxib dobre vstrebáva. Absolútna biologická dostupnosť je približne 100 %. Pri podávaní 120 mg jedenkrát denne až do dosiahnutia ustálených hladín sa maximálna plazmatická koncentrácia (geometrický priemer $C_{\max}=3,6 \mu\text{g/ml}$) dosiahla približne za 1 hodinu ($T_{\max}$) po podaní nalačno dospelým jedincom. Geometrický priemer plochy pod krivkou ($\text{AUC}_{0-24 \text{ hod}}$) bol $37,8 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Farmakokinetika etorikoxibu je v rámci klinického dávkového rozpätia lineárna.

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

Distribúcia

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

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

Metabolizmus

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

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

Eliminácia

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

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

Charakteristika u pacientov

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

Pohlavie: Farmakokinetika etorikoxibu je podobná u mužov a žien.

Hepatálna insuficiencia: Pacienti s miernou hepatálnou dysfunkciou (Child-Pugh skóre 5-6), ktorým sa podával etorikoxib 60 mg jedenkrát denne, mali približne o 16 % vyššiu priemernú AUC v porovnaní so zdravými jedincami pri tom istom dávkovacom režime. Pacienti so stredne ťažkou hepatálnou dysfunkciou (Child-Pugh skóre 7-9), ktorým sa podával etorikoxib 60 mg **každý druhý deň**, mali priemernú AUC podobnú ako zdraví jedinci, ktorým sa podával etorikoxib 60 mg jedenkrát denne; etorikoxib 30 mg jedenkrát denne sa v tejto populácii nehodnotil. Nie sú k dispozícii žiadne klinické alebo farmakokinetické údaje u pacientov s ťažkou hepatálnou dysfunkciou (Child-Pugh skóre ≥ 10). (Pozri časti 4.2 a 4.3.)

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

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

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

V štúdiách reprodukčnej toxicity robených na potkanoch etorikoxib pri 15 mg/kg/deň (predstavuje približne 1,5-násobok dennej ľudskej dávky [90 mg] na základe systémovej expozície) nebol teratogénny. U králikov sa pozoroval s liečbou súvisiaci nárast kardiovaskulárnych malformácií pri expozičných hladinách nižších ako klinická expozícia pri dennej dávke u ľudí (90 mg). Neboli však pozorované žiadne vonkajšie alebo skeletálne fetálne malformácie súvisiace s liečbou. U potkanov a králikov bolo od dávky závislé zvýšenie postimplantačných strát pri expozíciách vyšších alebo rovných 1,5-násobku expozície u ľudí (pozri časti 4.3 a 4.6).

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah tablety:

bezvodý hydrogenufosforečnan vápenatý
sodná soľ kroskarmelózy
magnéziumstearát
mikrokryštalická celulóza

Obal tablety:

karnaubský vosk
monohydrát laktózy
hypromelóza
oxid titaničitý (E171)
triacetín
30-mg, 60-mg a 120-mg tablety obsahujú aj indigokarmínový lak hlinitý (E132) a žltý oxid železitý (E172).

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Fľaše: Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

Blistre: Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

30 mg

Hliník/hliníkové blistre v baleniach obsahujúcich 7 a 28 tabliet.

60, 90 a 120 mg

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

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

Biele okrúhle HDPE fľaše s bielym polypropylénovým viečkom obsahujúce 30 tabliet a dve nádoby s 1 g vysúšadla alebo 90 tabliet a jednu nádobku s 1 g vysúšadla.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne.]

{Meno a adresa}

{tel}

{fax}

{e-mail}

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

[Má byť vyplnené národne.]

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

[Má byť vyplnené národne.]

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

[Má byť vyplnené národne.]

OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PAPIEROVÁ ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

<ARCOXIA (pozri Prílohu I)> 30 mg filmom obalené tablety
<ARCOXIA (pozri Prílohu I)> 60 mg filmom obalené tablety
<ARCOXIA (pozri Prílohu I)> 90 mg filmom obalené tablety
<ARCOXIA (pozri Prílohu I)> 120 mg filmom obalené tablety
[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne.]

etorikoxib

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje 30 mg etorikoxibu.
Každá filmom obalená tableta obsahuje 60 mg etorikoxibu.
Každá filmom obalená tableta obsahuje 90 mg etorikoxibu.
Každá filmom obalená tableta obsahuje 120 mg etorikoxibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje laktózu (viac informácií pozri v písomnej informácii pre používateľov).

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 mg

7 filmom obalených tabliet
28 filmom obalených tabliet

60 mg, 90 mg, 120 mg

2 filmom obalené tablety
5 filmom obalených tabliet
7 filmom obalených tabliet
10 filmom obalených tabliet
14 filmom obalených tabliet
20 filmom obalených tabliet
28 filmom obalených tabliet
30 filmom obalených tabliet
50 filmom obalených tabliet
84 filmom obalených tabliet
98 filmom obalených tabliet
100 filmom obalených tabliet
50 filmom obalených tabliet (jednotlivé dávky)
100 filmom obalených tabliet (jednotlivé dávky)
30 filmom obalených tabliet (HDPE fľaše)
90 filmom obalených tabliet (HDPE fľaše)

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na vnútorné použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**Fľaše:**

Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

Blistre:

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne.]

{Meno a adresa}

{tel}

{fax}

{e-mail}

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

[Má byť vyplnené národne.]

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

[Má byť vyplnené národne.]

15. POKYNY NA POUŽITIE

[Má byť vyplnené národne.]

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

[Má byť vyplnené národne.]

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

<ARCOXIA (pozri Prílohu I)> 30 mg filmom obalené tablety
<ARCOXIA (pozri Prílohu I)> 60 mg filmom obalené tablety
<ARCOXIA (pozri Prílohu I)> 90 mg filmom obalené tablety
<ARCOXIA (pozri Prílohu I)> 120 mg filmom obalené tablety
[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne.]

etorikoxib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne.]

MSD

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE HDPE FĽAŠA
--

1. NÁZOV LIEKU A <CESTA> <CESTY> PODANIA

<ARCOXIA (pozri Prílohu I)> 60 mg filmom obalené tablety
<ARCOXIA (pozri Prílohu I)> 90 mg filmom obalené tablety
<ARCOXIA (pozri Prílohu I)> 120 mg filmom obalené tablety
[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne.]

etorikoxib

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Na vnútorné použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

30 filmom obalených tabliet (HDPE fľaše)
90 filmom obalených tabliet (HDPE fľaše)

6. INÉ

PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

PÍSMONÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

<ARCOXIA (pozri Prílohu I)> 30 mg filmom obalené tablety
<ARCOXIA (pozri Prílohu I)> 60 mg filmom obalené tablety
<ARCOXIA (pozri Prílohu I)> 90 mg filmom obalené tablety
<ARCOXIA (pozri Prílohu I)> 120 mg filmom obalené tablety

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne.]

etorikoxib

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete užívať Váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov:

1. Čo je <ARCOXIA> a na čo sa používa
2. Skôr ako užíjete liek <ARCOXIA>
3. Ako užívať liek <ARCOXIA>
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať liek <ARCOXIA>
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE <ARCOXIA> A NA ČO SA POUŽÍVA

- <ARCOXIA> je jeden z liekov zo skupiny nazývanej selektívne inhibítory cyklooxygenázy-2 (COX-2). Tieto lieky patria do rodiny nazývanej nesteroidné protizápalové lieky (NPL).
- <ARCOXIA> pomáha zmierňovať bolesť a opuch (zápal) kĺbov a svalov u pacientov s osteoartrózou, reumatoidnou artritídou, ankylozujúcou spondylitídou a dnou.

Čo je osteoartróza?

Osteoartróza je ochorenie kĺbov. Vzniká z postupného odbúravania chrupavky, ktorá obaľuje konce kostí. To spôsobuje opuch (zápal), bolesť, citlivosť, stuhnutosť a invaliditu.

Čo je reumatoidná artritída?

Reumatoidná artritída je dlhodobé zápalové ochorenie kĺbov. Spôsobuje bolesť, stuhnutosť, opuch a postupnú stratu pohyblivosti v postihnutých kĺboch. Môže tiež spôsobiť zápal v iných častiach tela.

Čo je dna?

Dna je ochorenie s náhlymi, opakujúcimi sa záchvatmi veľmi bolestivého zápalu a sčervenania kĺbov. Je zapríčinená nánosmi minerálnych kryštálov v kĺboch.

Čo je ankylozujúca spondylitída?

Ankylozujúca spondylitída je zápalové ochorenie chrbtice a veľkých kĺbov.

2. SKÔR AKO UŽIJETE LIEK <ARCOXIA>

Neužívajte liek <ARCOXIA>

- keď ste alergický (precitlivенý) na etorikoxib alebo na niektorú z ďalších zložiek lieku <ARCOXIA> (pozri časť 6. Ďalšie informácie),
- keď ste alergický na nesteroidné protizápalové lieky (NPL) vrátane kyseliny acetylsalicylovej a inhibítorov COX-2 (pozri časť 4. Možné vedľajšie účinky),
- keď máte v súčasnosti vred žalúdka alebo krvácanie zo žalúdka alebo čriev,
- keď máte závažné ochorenie pečene,
- keď máte závažné ochorenie obličiek,
- keď ste alebo by ste mohli byť tehotná alebo dojčíte (pozri „Tehotenstvo a dojčenie“),
- keď máte menej ako 16 rokov,
- keď máte zápalové ochorenie čreva, ako Crohnova choroba, ulcerózna kolitída alebo kolitída,
- keď Vám lekár diagnostikoval srdcové problémy vrátane srdcového zlyhania (mierny alebo ťažký typ), anginu pectoris (bolesť na hrudi) alebo ak ste prekonalí srdcový záchvat, bajpas operáciu, periférnu cievnu chorobu (slabý obeh krvi v nohách alebo chodidlách v dôsledku úzkych alebo zablokovaných ciev) alebo akúkoľvek mozgovú príhodu (vrátane malej mozgovej príhody, tranzitórneho ischemického záchvatu alebo TIA). Etorikoxib môže mierne zvýšiť riziko srdcového záchvatu a mozgovej príhody, a preto ho nemajú užívať pacienti, ktorí už mali srdcové problémy alebo mozgovú príhodu.
- keď máte vysoký krvný tlak, ktorý nie je kontrolovaný liečbou (poradte sa so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou, ak si nie ste istý, či je Váš krvný tlak dostatočne kontrolovaný).

Ak si myslíte, že niečo z tohto sa Vás týka, neužívajte tablety, kým sa neporadíte s lekárom.

Buďte zvlášť opatrný pri užívaní lieku <ARCOXIA>

<ARCOXIA> nemusí byť pre Vás vhodná alebo môže byť potrebné, aby ste boli pravidelne sledovaní, kým ju užívate, ak sa Vás týka niečo z nasledovného:

- Prekonali ste žalúdočné krvácanie alebo vredy.
- Bývate dehydratovaný, napríklad dlhodobými záchvatmi vracania alebo hnačkou.
- Mávate opuchy v dôsledku zadržiavania tekutín.
- Prekonali ste srdcové zlyhanie, srdcový záchvat alebo akýkoľvek iný druh srdcového ochorenia.
- Prekonali ste mozgovú príhodu alebo malú mozgovú príhodu.
- V minulosti ste mali zvýšený krvný tlak. <ARCOXIA> môže u niektorých ľudí zvýšiť krvný tlak, obzvlášť pri vysokých dávkach. Váš lekár bude chcieť z času načas skontrolovať Váš krvný tlak.
- V minulosti ste mali akékoľvek pečeňové alebo obličkové ochorenie.
- Ste liečený na nejakú infekciu. <ARCOXIA> môže maskovať alebo zakryť horúčku, ktorá je príznakom infekcie.
- Ste žena, ktorá sa snaží otehotnieť.
- Ste starší (t. j. nad 65 rokov).
- Máte cukrovku, vysoký cholesterol alebo ste fajčiar. To môže zvýšiť Vaše riziko ochorenia srdca.

Ak si nie ste istý, či sa Vás týka niečo z vyššie uvedeného, **poradte sa pred užitím lieku <ARCOXIA> so svojím lekárom**, aby ste zistili, či je tento liek pre Vás vhodný.

<ARCOXIA> účinkuje rovnako dobre u starších aj mladších dospelých pacientov. Ak ste starší (t. j. nad 65 rokov), Váš lekár Vás bude chcieť náležite sledovať. U starších pacientov nie je potrebná úprava dávkovania.

Užívanie iných liekov

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, prosím, oznámte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Obzvlášť v prípade, ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov, Váš lekár Vás bude chcieť sledovať, aby kontroloval, že Vaše lieky pôsobia správne, keď začnete užívať liek <ARCOXIA>:

- lieky, ktoré zriedňujú krv (antikoagulanciá), ako warfarín,
- rifampicín (antibiotikum),
- metotrexát (liek používaný na potlačenie imunitného systému a často používaný na liečbu reumatoidnej artritídy),
- lieky, ktoré pomáhajú kontrolovať vysoký krvný tlak a srdcové zlyhanie, nazývané ACE inhibítory a blokátory angiotenzínového receptora, ako sú enalapril a ramipril, a losartan a valsartan,
- lítium (liek používaný na liečbu určitých typov depresie),
- diuretiká (lieky na odvodnenie),
- cyklosporín alebo takrolimus (lieky používané na potlačenie imunitného systému),
- digoxín (liek na srdcové zlyhanie a nepravidelný rytmus srdca),
- minoxidil (liek na liečbu vysokého krvného tlaku),
- tablety alebo perorálny roztok so salbutamolom (liek používaný na liečbu astmy),
- antikoncepciu,
- hormonálnu substitučnú terapiu,
- kyselinu acetylsalicylovú; riziko žalúdočných vredov je vyššie, ak sa <ARCOXIA> užíva spolu s kyselinou acetylsalicylovou.

<ARCOXIA> sa môže užívať s nízkou dávkou kyseliny acetylsalicylovej. Ak v súčasnosti užívate nízkú dávku kyseliny acetylsalicylovej na prevenciu srdcového záchvatu alebo mozgovej príhody, neprerušujte užívanie kyseliny acetylsalicylovej, pokiaľ sa neporadíte s lekárom. Počas užívania lieku <ARCOXIA> neužívajte vysoké dávky kyseliny acetylsalicylovej ani iných protizápalových liekov.

Tehotenstvo a dojčenie

<ARCOXIA> tablety sa nesmú užívať počas tehotenstva. Ak ste tehotná alebo si myslíte, že môžete byť tehotná alebo plánujete otehotnieť, neužívajte tieto tablety. Ak otehotníte, prestaňte užívať tablety a poraďte sa so svojím lekárom. Ak si nie ste istá alebo potrebujete poradiť viac, obráťte sa na svojho lekára.

Nie je známe, či sa <ARCOXIA> vylučuje do materského mlieka u ľudí. Ak dojčíte alebo plánujete dojčiť, pred užívaním lieku <ARCOXIA> sa poraďte so svojím lekárom. Ak užívate liek <ARCOXIA>, nesmiete dojčiť.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

U niektorých pacientov užívajúcich liek <ARCOXIA> boli hlásené závrat a ospalosť.

Nevedzte vozidlo, keď sa u Vás prejaví závrat alebo ospalosť.

Nepoužívajte žiadne nástroje alebo prístroje, keď sa u Vás prejaví závrat alebo ospalosť.

Dôležité informácie o niektorých zložkách lieku <ARCOXIA>

<ARCOXIA> obsahuje laktózu. Ak Vám lekár povedal, že máte neznášanlivosť niektorých cukrov, poraďte sa so svojím lekárom skôr, ako začnete užívať tento liek.

3. AKO UŽÍVAŤ LIEK <ARCOXIA>

Vždy užívajte liek <ARCOXIA> presne tak, ako Vám povedal Váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Tablety <ARCOXIA> nemajú užívať deti ani dospievajúci mladší ako 16 rokov.

Tablety <ARCOXIA> užívajte ústami raz denne. <ARCOXIA> sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Neužívajte vyššiu dávku, ako je určená pre Vaše ochorenie. Váš lekár bude chcieť z času načas prediskutovať Vašu liečbu. Je dôležité, aby ste užívali najnižšiu dávku, ktorá tlmí Vašu bolesť a neužívali liek <ARCOXIA> dlhšie, ako je potrebné. Je to preto, lebo riziko srdcového infarktu a mozgovej príhody sa môže zvýšiť po dlhodobej liečbe, obzvlášť vysokými dávkami.

Osteoartróza

Odporúčaná dávka je 30 mg jedenkrát denne, zvýšená najviac na 60 mg jedenkrát denne, ak je to potrebné.

Reumatoidná artritída

Odporúčaná dávka je 90 mg jedenkrát denne.

Dna

Odporúčaná dávka je 120 mg jedenkrát denne, ktorá sa má použiť pri akútnej bolestivej fáze, maximálne však po dobu 8 dní liečby.

Ankylozujúca spondylitída

Odporúčaná dávka je 90 mg jedenkrát denne.

Pacienti s pečňovými ťažkosťami

- Ak máte mierne ochorenie pečene, nemali by ste užívať viac ako 60 mg denne.
- Ak máte **ťažšie** ochorenie pečene, nemali by ste užívať viac ako 60 mg **každý druhý deň** alebo 30 mg denne.

Ak užijete viac lieku <ARCOXIA> ako máte

Nikdy neužite viac tabliet, ako Vám odporučil lekár. Ak užijete príliš veľa tabliet lieku <ARCOXIA>, ihneď vyhľadajte lekársku pomoc.

Ak zabudnete užiť liek <ARCOXIA>

Je dôležité užívať liek <ARCOXIA> tak, ako Vám predpísal lekár. Ak vynecháte dávku, pokračujte vo Vašom zvyčajnom dávkovaní nasledujúci deň. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú tabletu.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

4. MOŽNÉ VEĎAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, <ARCOXIA> môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ak sa u Vás vyskytne akýkoľvek z nasledujúcich príznakov, prestaňte užívať liek <ARCOXIA> a ihneď sa poraďte so svojím lekárom:

- výskyt alebo zhoršenie dýchavičnosti, bolesti na hrudi alebo opuchu členkov,
- zožltnutie kože a očí (žltáčka) – príznaky pečňových ťažkostí,
- závažná alebo pretrvávajúca bolesť žalúdka alebo čierna stolica,
- alergická reakcia, ktorá môže zahŕňať kožné ťažkosti, ako sú vredy alebo pľuzgiere alebo opuch tváre, pier, jazyka alebo hrdla, čo môže spôsobiť ťažkosti pri dýchaní.

Počas liečby liekom <ARCOXIA> sa môžu vyskytnúť nasledujúce vedľajšie účinky:

Časté (vyskytujúce sa u viac ako 1 zo 100 a menej ako u 1 z 10 osôb)

Slabosť a malátnosť, závrat, bolesť hlavy, ochorenie podobné chrípke, hnačka, vetry, nevoľnosť, ťažkosti s trávením (dyspepsia), bolesť alebo ťažkosti so žalúdkom, pálenie záhy, zmeny v krvných testoch súvisiacich s pečňou, opuch nôh a/alebo chodidiel v dôsledku zadržiavania tekutín (edémy) a zvýšený krvný tlak, búšenie srdca, modriny.

Menej časté (vyskytujúce sa u viac ako 1 z 1 000 a menej ako u 1 zo 100 osôb)

Nadúvanie žalúdka alebo čriev, bolesť na hrudníku, zlyhanie srdca, srdcový infarkt, mozgová príhoda, malá mozgová príhoda (tranzitórny ischemický záchvat), nepravidelný rytmus srdca (predsieňová fibrilácia), infekcia horných dýchacích ciest, vysoké hladiny draslíka v krvi, zmeny v krvných alebo močových testoch súvisiacich s obličkami, zmeny črevných návykov zahŕňajúce zápchu, sucho v ústach, vredy v ústach, porucha chuti, zápal žalúdka a tenkého čreva, zápal žalúdka, žalúdočný vred, pocit nevoľnosti (vracanie), syndróm dráždivého čreva, zápal pažeráka, rozmazané videnie, podráždenie oka a sčervenanie, krvácanie z nosa, zvonenie v ušiach, závrat, zvýšenie alebo zníženie chuti do jedla, prírastok hmotnosti, svalové kŕče/spazmy, svalová bolesť/stuhnutosť, nespavosť, ospalosť, trpnutie alebo pichanie, úzkosť, depresia, pokles duševnej bystrosti, sťažené dýchanie, kašeľ, opuch tváre, začervenanie, kožná vyrážka alebo svrbenie kože, infekcia močových ciest.

Zriedkavé (vyskytujúce sa u viac ako 1 z 10 000 a menej ako u 1 z 1 000 osôb)

Nízke hladiny sodíka v krvi.

Veľmi zriedkavé (vyskytujúce sa u menej ako 1 z 10 000 osôb)

Alergické reakcie (ktoré môžu byť také závažné, že vyžadujú okamžitú lekársku pomoc) vrátane žihľavky, opuchu tváre, pier, jazyka a/alebo hrdla, čo môže spôsobiť ťažkosti s dýchaním alebo prehltaním, bronchospazmus (sipot alebo namáhavé dýchanie), ťažké kožné reakcie, zápal žalúdočnej sliznice alebo žalúdočné vredy, ktoré môžu byť závažné a môžu viesť ku krvácaniu, pečenej problémy, závažné poruchy obličiek, ťažké zvýšenie krvného tlaku, zmätenosť, zrakové, pocitové alebo sluchové vnímanie neexistujúcich vecí (halucinácie).

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

5. AKO UCHOVÁVAŤ LIEK <ARCOXIA>

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Nepoužívajte liek <ARCOXIA> po dátume expirácie, ktorý je uvedený na obale. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Fľaše: Obal uchovávajte dôkladne uzatvorený na ochranu pred vlhkosťou.

Blistre: Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Lieky sa nesmú likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Informujte sa u svojho lekárnika ako zlikvidovať lieky, ktoré už nepotrebuje. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo <ARCOXIA> obsahuje

- Liečivo je etorikoxib. Každá filmom obalená tableta obsahuje 30, 60, 90 alebo 120 mg etorikoxibu.
- Ďalšie zložky sú:
Jadro: bezvodý hydrogenfosforečnan vápenatý, sodná soľ kroskarmelózy, magnéziumstearát, mikrokryštalická celulóza.
Obal tablety: karnaubský vosk, monohydrát laktózy, hypromelóza, oxid titaničitý (E171), triacetín.
30-, 60- a 120-mg tablety tiež obsahujú žltý oxid železitý (E172, farbivo) a indigokarmínový lak hlinitý (E132, farbivo).

Ako vyzerá <ARCOXIA> a obsah balenia

Tablety <ARCOXIA> sú dostupné v štyroch silách:

30 mg modrozelené bikonvexné filmom obalené tablety v tvare jablka s označením „ACX 30“ na jednej strane a „101“ na druhej strane.

60 mg tmavozelené bikonvexné filmom obalené tablety v tvare jablka s označením „ARCOXIA 60“ na jednej strane a „200“ na druhej strane obsahujúce 60 mg etorikoxibu.

90 mg biele bikonvexné filmom obalené tablety v tvare jablka s označením „ARCOXIA 90“ na jednej strane a „202“ na druhej strane obsahujúce 90 mg etorikoxibu.

120 mg svetlozelené bikonvexné filmom obalené tablety v tvare jablka s označením „ARCOXIA 120“ na jednej strane a „204“ na druhej strane obsahujúce 120 mg etorikoxibu.

Veľkosti balenia:

30 mg:

Veľkosť balenia po 7 a 28 tabliet v blistroch.

60, 90, 120 mg:

Veľkosti balenia po 2, 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 98 alebo 100 tabliet v blistroch alebo 30 a 90 tabliet vo fľašiach.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne.]

{Meno a adresa}

{tel}

{fax}

{e-mail}

Liek je schválený v členských štátoch Európskeho hospodárskeho priestoru (EHP) pod nasledovnými názvami:

Rakúsko	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg-Filmdabletten
Belgicko	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg, comprimés pelliculés
Bulharsko	ARCOXIA
Česká republika	ARCOXIA 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg
Cyprus	Arcoxia 30, 60, 90, 120 mg
Dánsko	Arcoxia
Estónsko	Arcoxia
Fínsko	Arcoxia 30, 60, 90 ja 120 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Francúzsko	Arcoxia 30 mg, comprimé pelliculé
Nemecko	ARCOXIA 30/60/90/120 mg Filmdabletten
Grécko	ARCOXIA 30mg, 60mg, 90mg, 120mg film-coated tablets
Maďarsko	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg filmdabletta
Island	Arcoxia
Írsko	Arcoxia 30, 60, 90 or 120 mg film-coated tablets
Taliansko	Arcoxia 30, 60, 90, 120 mg compresse rivestite con film
Lotyšsko	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg un 120 mg apvalkotās tablets
Litva	Arcoxia 30, 60, 90, 120 mg plėvele dengtos tabletės
Luxembursko	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg, comprimés pelliculés
Malta	ARCOXIA 30, 60, 90 or 120 mg film-coated tablets
Holandsko	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg

Nórsko	Arcoxia
Poľsko	ARCOXIA 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg tabletki powlekane
Portugalsko	ARCOXIA 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg comprimidos revestidos por película
Rumunsko	ARCOXIA 60 mg, 90 mg, 120 mg, comprimate filmate
Slovensko	ARCOXIA 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg
Slovinsko	Arcoxia 30/60/90/120 mg filmsko obložene tablete
Španielsko	Arcoxia 30, 60, 90 y 120 mg comprimidos recubiertos con película
Švédsko	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg och 120 mg filmdragerade tabletter
Veľká Británia	ARCOXIA 30, 60, 90 or 120 mg film-coated tablets

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v (MM/RRRR).

PRÍLOHA IV
PODMIENKY POVOLENIA NA UVEDENIE NA TRH

PODMIENKY POVOLENIA NA UVEDENIE NA TRH

Kompetentné národné úrady zaistia, že držitelia povolení na uvedenie na trh splnia nasledujúce podmienky:

- Všetkým lekárom, ktorí etorikoxib predpisujú podľa praxe v danej krajine, musí byť odoslaný priamy list zdravotníkom (PLZ). Tento list má lekárov informovať o kardiorenálnych rizikách spojených s liekom Arcoxia a má byť v súlade s PLZ schváleným výborom CHMP.