

BILAG I

**FORTEGNELSE OVER LÆGEMIDLERNES NAVNE, LÆGEMIDDELFORMER,
STYRKER, INDGIVELSESVej
OG INDEHAVERE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSER
I MEDLEMSSTATERNE OG NORGE OG ISLAND**

Medlems- land	Indehaver af markedføringstilladelsen	Sørnavn	Styrker	Løgemiddel-form	Indgivelses-vej
Belgien	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo, 1135 B- 1180 Bruxelles Belgien	Arcoxia	60 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Belgien	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo, 1135 B- 1180 Bruxelles Belgien	Arcoxia	90 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Belgien	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo, 1135 B- 1180 Bruxelles Belgien	Arcoxia	120 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Belgien	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo, 1135 B- 1180 Bruxelles Belgien	Ranaxox	60 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Belgien	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo, 1135 B- 1180 Bruxelles Belgien	Ranaxox	90 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Belgien	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo, 1135 B- 1180 Bruxelles Belgien	Ranaxox	120 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Cypern	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holand	Arcoxia	60 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse

Medlems- land	Indehaver af markedføringstilladelsen	Søernavn	Styrker	Løgemiddel-form	Indgivelses-vej
Cypern	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holland	Arcoxia	90 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Cypern	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holland	Arcoxia	120 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Danmark	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Holland	Arcoxia	60 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Danmark	Merck Sharp & Dohme B.V. Waaderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Holland	Arcoxia	90 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Danmark	Merck Sharp & Dohme B.V. Waaderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Holland	Arcoxia	120 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Estland	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Estland	Arcoxia	60 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Estland	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Estland	Arcoxia	90 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Estland	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46	Arcoxia	120 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse

Medlems- land	Indehaver af markedføringstilladelsen	Søernavn	Styrker	Løgemiddel-form	Indgivelses-vej
Finland	11415 Tallinn Estland Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Holland	Arcoxia	60 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Finland	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Holland	Arcoxia	90 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Finland	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Holland	Arcoxia	120 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Finland	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Holland	Turox	60 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Finland	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Holland	Turox	90 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Finland	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Holland	Turox	120 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Grækenland	Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme Tatoiou Street. 18 th Km Athens-Lamia	Arcoxia	60 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse

Medlems- land	Indehaver af markedføringstilladelsen	Søernavn	Styrker	Lægemiddel-form	Indgivelses-vej
	National Road 14671Nea Erythrea, Athens Grækenland				
Grækenland	Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme Tatoiou Street. 18 th Km Athens-Lamia National Road 14671Nea Erythrea, Athens Grækenland	Arcoxia	90 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Grækenland	Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme Tatoiou Street. 18 th Km Athens-Lamia National Road 14671Nea Erythrea, Athens Grækenland	Arcoxia	120 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Grækenland	Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme Tatoiou Street. 18 th Km Athens-Lamia National Road 14671Nea Erythrea, Athens Grækenland	Turox	60 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Grækenland	Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme Tatoiou Street. 18 th Km Athens-Lamia National Road	Turox	90 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse

Medlems- land	Indehaver af markedføringstilladelsen	Søernavn	Styrker	Lægemiddel-form	Indgivelses-vej
Grækenland	14671Nea Erythrea, Athens Grækenland Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme Tatoiou Street. 18 th Km Athens-Lamia National Road 14671Nea Erythrea, Athens Grækenland	Turox	120 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Holland	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39 P.O. Box 581 2003 PC Haarlem Holland	Arcoxia 60	60 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Holland	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holland	Arcoxia 90	90mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Holland	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holland	Arcoxia 120	120 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Holland	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holland	Auxib 60	60 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Holland	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holland	Auxib 90	90 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse

Medlems- land	Indehaver af markedføringsstilladelsen	Sørnavn	Styrker	Løgemiddel-form	Indgivelses-vej
Holland	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holland	Auxib 120	120 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Island	Merck Sharp & Dohme B.V. Waaderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Holland	Arcoxia	60 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Island	Merck Sharp & Dohme B.V. Waaderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Holland	Arcoxia	90 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Island	Merck Sharp & Dohme B.V. Waaderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Holland	Arcoxia	120 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Irland	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Storbritannien	Arcoxia	60 mg	Tablet	Oral anvendelse
Irland	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Storbritannien	Arcoxia	90 mg	Tablet	Oral anvendelse
Irland	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Storbritannien	Arcoxia	120 mg	Tablet	Oral anvendelse

Medlems- land	Indehaver af markedføringstilladelsen	Søernavn	Styrker	Løgemiddel-form	Indgivelses-vej
Italien	Merck Sharp & Dohme Italia S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Italien	Arcoxia	60 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Italien	Merck Sharp & Dohme Italia S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Italien	Arcoxia	90 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Italien	Merck Sharp & Dohme Italia S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Italien	Arcoxia	120 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Italien	Istituto Gentili S.p.A. Via Mazzini, 112 I-56125 Pisa Italien	Algix	60 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Italien	Istituto Gentili S.p.A. Via Mazzini, 112 I-56100 Pisa Italien	Algix	90mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Italien	Istituto Gentili S.p.A. Via Mazzini, 112 I-56125 Pisa Italien	Algix	120 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Italien	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Italien	Recoxib	60 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse

Medlems- land	Indehaver af markedføringsstilladelsen	Søernavn	Styrker	Lægemiddel-form	Indgivelses-vej
Italien	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Italien	Recoxib	90mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Italien	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Italien	Recoxib	120 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Italien	Addenda Pharma S.r.l. Viale Shakespeare, 47 00100 Roma Italien	Tauxib	60 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Italien	Addenda Pharma S.r.l. Viale Shakespeare, 47 00100 Roma Italien	Tauxib	90 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Italien	Addenda Pharma S.r.l. Viale Shakespeare, 47 00100 Roma Italien	Tauxib	120 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Letland	SIA "Merck Sharp & Dohme Latvija" Skanstes iela 13 LV-1013 Riga Letland	Arcoxia	60 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Letland	SIA "Merck Sharp & Dohme Latvija" Skanstes iela 13 LV-1013 Riga Letland	Arcoxia	90 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Letland	SIA "Merck Sharp & Dohme Latvija" Skanstes iela 13 LV-1013 Riga Letland	Arcoxia	120 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse

Medlems- land	Indehaver af markedføringstilladelsen	Søernavn	Styrker	Løgemiddel-form	Indgivelses-vej
Litauen	Merck Sharp & Dohme UAB, Lithuania Gelezinio Vilko 18A 01112 Vilnius Litauen	Arcoxia	60 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Litauen	Merck Sharp & Dohme UAB, Lithuania Gelezinio Vilko 18A 01112 Vilnius Litauen	Arcoxia	90 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Litauen	Merck Sharp & Dohme UAB, Lithuania Gelezinio Vilko 18A 01112 Vilnius Litauen	Arcoxia	120 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Luxembourg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bruxelles BELGIEN	Arcoxia	60 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Luxembourg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bruxelles BELGIEN	Arcoxia	90 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Luxembourg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bruxelles BELGIEN	Arcoxia	120 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Luxembourg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bruxelles BELGIEN	Ranacox	60 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Luxembourg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bruxelles BELGIEN	Ranacox	90 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse

Medlems- land	Indehaver af markedføringstilladelsen	Sørnavn	Styrker	Løgemiddel-form	Indgivelses-vej
Luxembourg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bruxelles BELGIEN	Ranacox	120 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Malta	Merck Sharp & Dohme Limited Hertfordshire Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Storbritannien	Arcoxia	60 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Malta	Merck Sharp & Dohme Limited Hertfordshire Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Storbritannien	Arcoxia	90 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Malta	Merck Sharp & Dohme Limited Hertfordshire Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Storbritannien	Arcoxia	120 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Norway	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holland	Arcoxia	60 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Norge	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 NL-2003 PC Haarlem Holland	Arcoxia	90 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Norge	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 NL-2003 PC Haarlem Holland	Arcoxia	120 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Polen	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Puławska 303	Arcoxia	60 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse

Medlems- land	Indehaver af markedføringstilladelsen	Søernavn	Styrker	Lægemiddel-form	Indgivelses-vej
Polen	02-785 Warszawa Polen MSD Polska Sp. z o.o. ul. Puławska 303 02-785 Warszawa Polen	Arcoxia	90 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Polen	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Puławska 303 02-785 Warszawa Polen	Arcoxia	120 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Portugal	Merck Sharp & Dohme, (Portugal) Lda. Quinta da Fonte, Edifício Vasco da Gama n.º 19, Porto Salvo 2780-730 Paço d' Arcos Portugal	Arcoxia	60 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Portugal	Merck Sharp & Dohme, (Portugal) Lda. Quinta da Fonte, Edifício Vasco da Gama n.º 19, Porto Salvo 2780-730 Paço d' Arcos Portugal	Arcoxia	90 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Portugal	Merck Sharp & Dohme, (Portugal) Lda. Quinta da Fonte, Edifício Vasco da Gama n.º 19, Porto Salvo 2780-730 Paço d' Arcos Portugal	Arcoxia	120 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Portugal	Laboratórios BIAL-Portela S.A. Av. Da Siderurgia Nacional, 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugal	Exxiv	60 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Portugal	Laboratórios BIAL-Portela S.A. Av. Da Siderurgia Nacional, 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugal	Exxiv	90 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse

Medlems- land	Indehaver af markedføringstilladelsen	Søernavn	Styrker	Lægemiddel-form	Indgivelses-vej
Portugal	Laboratórios BIAL-Portela S.A. Av. Da Siderurgia Nacional, 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugal	Exxiv	120 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Portugal	Farmacox - Companhia Farmacêutica, Lda Quinta da Fonte, Ed. Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo 2780-730 Paço D'Arcos Portugal	Turox	60 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Portugal	Farmacox - Companhia Farmacêutica, Lda Quinta da Fonte, Ed. Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo 2780-730 Paço D'Arcos Portugal	Turox	90mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Portugal	Farmacox - Companhia Farmacêutica, Lda Quinta da Fonte, Ed. Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo 2780-730 Paço D'Arcos Portugal	Turox	120 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Slovakiet	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holland	Arcoxia	60 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Slovakiet	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holland	Arcoxia	90 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Slovakiet	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holland	Arcoxia	120 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse

Medlems- land	Indehaver af markedføringstilladelsen	Søernavn	Styrker	Lægemiddel-form	Indgivelses-vej
Slovenien	Merck sharp & Dohme Ltd. Šmartinska cesta 140 SI-1000 Ljubljana Slovenien	Arcoxia	60 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Slovenien	Merck sharp & Dohme Ltd. Šmartinska cesta 140 SI-1000 Ljubljana Slovenien	Arcoxia	90 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Slovenien	Merck sharp & Dohme Ltd. Šmartinska cesta 140 SI-1000 Ljubljana Slovenien	Arcoxia	120 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Spanien	Merck Sharp & Dohme de Espana, S.A. c/ Josefa Valcarcel 38 28027 Madrid Spanien	Arcoxia	60 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Spanien	Merck Sharp & Dohme de Espana, S.A. c/ Josefa Valcarcel 38 28027 Madrid Spanien	Arcoxia	90 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Spanien	Merck Sharp & Dohme de Espana, S.A. c/ Josefa Valcarcel 38 28027 Madrid Spanien	Arcoxia	120 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Spanien	Laboratorios Abello c/ Josefa Valcarcel 38 28027 Madrid Spanien	Exxiv	60 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Spanien	Laboratorios Abello c/ Josefa Valcarcel 38 28027 Madrid Spanien	Exxiv	90 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse

Medlems- land	Indehaver af markedføringstilladelsen	Sørnavn	Styrker	Lægemiddel-form	Indgivelses-vej
Spanien	Laboratorios Abello c/ Josefa Valcarcel 38 28027 Madrid Spanien	Exxiv	120 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Sverige	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holland	Arcoxia	60 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Sverige	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holland	Arcoxia	90 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Sverige	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holland	Arcoxia	120 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Sverige	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holland	Turox	60 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Sverige	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holland	Turox	90 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Sverige	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holland	Turox	120 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Storbritannien	Merck, Sharp & Dohme Ltd	Arcoxia	60 mg	Tablet	Oral anvendelse

Medlems- land	Indehaver af markedføringstilladelsen	Sørnavn	Styrker	Løgemiddel-form	Indgivelses-vej
	Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Storbritannien				
Storbritannien	Merck, Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Storbritannien	Arcoxia	90 mg	Tablet	Oral anvendelse
Storbritannien	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Storbritannien	Arcoxia	120 mg	Tablet	Oral anvendelse
Storbritannien	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Storbritannien	Auxib	60 mg	Tablet	Oral anvendelse
Storbritannien	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Storbritannien	Auxib	90 mg	Tablet	Oral anvendelse
Storbritannien	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Storbritannien	Auxib	120 mg	Tablet	Oral anvendelse
Storbritannien	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Storbritannien	Exxiv	60 mg	Tablet	Oral anvendelse
Storbritannien	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU	Exxiv	90 mg	Tablet	Oral anvendelse

Medlems- land	Indehaver af markedføringstilladelsen	Sørnavn	Styrker	Løgemiddel-form	Indgivelses-vej
	Storbritannien				
Storbritannien	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Storbritannien	Exxiv	120 mg	Tablet	Oral anvendelse
Storbritannien	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Storbritannien	Turox	60 mg	Tablet	Oral anvendelse
Storbritannien	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Storbritannien	Turox	90 mg	Tablet	Oral anvendelse
Storbritannien	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Storbritannien	Turox	120 mg	Tablet	Oral anvendelse
Tjekkiet	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holland	Arcoxia	60 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Tjekkiet	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holland	Arcoxia	90 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Tjekkiet	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holland	Arcoxia	120 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse

Medlems- land	Indehaver af markedføringstilladelsen	Søernavn	Styrker	Lægemiddel-form	Indgivelses-vej
Tyskland	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Tyskland	Etoricoxib MSD	60 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Tyskland	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Tyskland	Etoricoxib MSD	90 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Tyskland	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Tyskland	Etoricoxib MSD	120 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Ungarn	MSD Hungary Ltd. Alkotás utca 50 H-1123 Budapest Ungarn	Arcoxia	60 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Ungarn	MSD Hungary Ltd. Alkotás utca 50 H-1123 Budapest Ungarn	Arcoxia	90 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Ungarn	MSD Hungary Ltd. Alkotás utca 50 H-1123 Budapest Ungarn	Arcoxia	120 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Østrig	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City Strasse 6 A-1220 Wien Østrig	Arcoxia	60 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Østrig	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City Strasse 6 A-1220 Wien Østrig	Arcoxia	90 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Østrig	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City Strasse 6 A-1220 Wien	Arcoxia	120 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse

Medlems- land	Indehaver af markedføringstilladelsen	Søernavn	Styrker	Løgemiddel-form	Indgivelses-vej
	Østrig				
Østrig	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City Strasse 6 A-1220 Wien Østrig	Auxib	60 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Østrig	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City Strasse 6 A-1220 Wien Østrig	Auxib	90 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Østrig	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City Strasse 6 A-1220 Wien Østrig	Auxib	120 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse

BILAG II

FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRINGEN AF PRODUKTRESUMEET FREMLAGT AF EMEA

FAGLIGE KONKLUSIONER VEDRØRENDE ÆNDRINGEN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

I september 2004 underrettede indehaveren af markedsføringstilladelsen for rofecoxib (en selektiv Cox-2-hæmmer) EMEA om, at oplysninger fra en ny klinisk undersøgelse (APPROVe) af rofecoxib havde vist risiko for thrombotiske kardiovaskulære hændelser. Disse oplysninger førte til, at indehaveren af markedsføringstilladelsen den 30. september 2004 trak Vioxx (rofecoxib) tilbage fra verdensmarkedet, og satte spørgsmålstegn ved den kardiovaskulære sikkerhed ved andre Cox-2-hæmmere.

I fortsættelse af drøftelserne på CHMP's plenarmøde i oktober 2004 henstillede Europa-Kommissionen til, at dette folkesundhedsspørgsmål, der vedrører alle aspekter af den kardiovaskulære sikkerhed, herunder thrombotiske hændelser og kardiorenale hændelser, indbringes for CHMP for at få det behandlet efter artikel 31 ("Referrals") i direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer, når det gælder decentralt godkendte produkter indeholdende celecoxib, etoricoxib og lumiracoxib, og underkastes en gennemgang af CHMP i henhold til artikel 18 i Rådets forordning (EF) nr. 2309/93, med senere ændringer, når det gælder de centralt godkendte produkter indeholdende celecoxib (Onsenal), parecoxib (Dynastat/Rayzon) og valdecoxib (Bextra/Valdyn), hvilket blev påbegyndt i november 2004.

På CHMP's møde i februar 2005 blev den kardiovaskulære sikkerhed drøftet. Der var i CHMP enighed om, at det var nødvendigt at iværksætte en *Urgent Safety Restriction* vedrørende den kardiovaskulære sikkerhed, med indførelse af nye kontraindikationer og skærpede advarsler og oplysninger om bivirkninger i produktresuméet. *Urgent Safety Restriction*-proceduren blev påbegyndt den 16. februar 2005 og afsluttet den 17. februar 2005.

Den 7. april 2005 anmodede FDA (Food and Drug Administration) og EMEA Pfizer om frivilligt at trække Bextra (valdecoxib) tilbage fra markedet, og Pfizer indvilligede i at indstille salget og markedsføringen af Bextra på verdensplan, mens man afventede de videre drøftelser af det ugunstige risk/benefit-forhold på grundlag af oplysningerne om alvorlige hudreaktioner.

Den 20. april 2005 fremlagde Pfizer under en høring oplysninger om alvorlige hudreaktioner i forbindelse med valdecoxib.

Efter anmodning fra Europa-Kommissionen blev den igangværende undersøgelse af denne lægemiddelklasse udvidet til ud over de kardiovaskulære sikkerhedsaspekter også at omfatte alvorlige hudreaktioner.

Mellem november 2004 og juni 2005 afgav indehaveren af markedsføringstilladelsen mundtlige redegørelser til CHMP vedrørende de kardiovaskulære og hudrelaterede sikkerhedsaspekter for etoricoxib den 18. januar og 15. februar 2005.

Den 23. juni 2005 konkluderede CHMP:

- efter vurdering af:
 - de nye oplysninger om rofecoxib fra den kliniske undersøgelse APPROVe, der viste risiko for thrombotiske kardiovaskulære hændelser,
 - oplysningerne om celecoxib i APC-undersøgelsen, som tydede på en dosisrelateret øget risiko for alvorlige kardiovaskulære hændelser,
 - oplysningerne om valdecoxib og parecoxib i CABG- (koronararterie-bypass transplantation) og CABG II-undersøgelserne, der viste en højere forekomst af alvorlige kardiovaskulære thromboemboliske hændelser i parecoxib/valdecoxib-behandlingsformen sammenlignet med patienter, der får placebo,
 - oplysningerne om etoricoxib i EDGE-undersøgelsen og i samlede analyser af andre kliniske undersøgelser, som tyder på, at den tilknyttede thromboserisiko er højere end for naproxen,

- oplysningerne om lumiracoxib i Target-undersøgelsen, som tyder på en lidt større forekomst af thrombotiske hændelser (navnlig myokardieinfarkt) end for naproxen, at alle foreliggende oplysninger viser øget risiko for kardiovaskulære bivirkninger ved Cox-2-hæmmere som lægemiddelklasse, og der var i udvalget enighed om, at der er sammenhæng mellem doseringens varighed og størrelse og sandsynligheden for en kardiovaskulær reaktion.

▪ Efter vurdering af oplysningerne om alvorlige hudreaktioner forbindes etoricoxib med en relativ lav forekomst af alvorlige hudreaktioner. De nuværende skøn er imidlertid baseret på et begrænset antal oplysninger, og det er umuligt at sætte tal på omfanget af underrapportering.

CHMP bekræftede ændringen af produktinformationen i henhold til den allerede indsendte ansøgning om en type II variation, som blev godkendt i maj 2005 i forlængelse af *Urgent Safety Restriction*-proceduren vedrørende sikkerheden i februar, og anmodede om yderligere ændringer.

Ændringerne i produktinformationen vedrørende de kardiovaskulære risici kan sammenfattes således:

- tilføjelse af, at beslutningen om ordinerende af en selektiv COX-2-hæmmer bør baseres på en vurdering af den enkelte patients samlede risici,
- tilføjelse af, at ordinerende læger bør ordinere den laveste virksomme dosis i så kort tid som muligt, og at behovet for smertelindring ofte bør tages op til fornyet vurdering,
- tilføjelse af kontraindikationerne: *Konstateret iskæmisk hjertesygdom og/eller cerebrovaskulær sygdom samt perifer arteriel sygdom,*
- tilføjelse af en advarsel om, at kliniske undersøgelser tyder på, at selektive Cox-2-hæmmere kan være forbundet med risiko for thrombotiske hændelser (navnlig myokardieinfarkt og slagtilfælde) i forhold til placebo og nogle NSAIDs,
- tilføjelse af en advarsel til patienter med risikofaktorer for hjertesygdom som f.eks. hypertension, hyperlipidæmi (højt kolesterolniveau), diabetes og rygning,
- tilføjelse af en advarsel til ordinerende læger om at overveje afbrydelse af behandlingen, hvis patienten under behandlingen oplever en forværring af en hvilken som helst af de beskrevne organsystemfunktioner
- tilføjelse af en advarsel til ordinerende læger om hypertension og overvågning af blodtryk under behandling med etoricoxib. Hvis blodtrykket stiger betydeligt, bør en alternativ behandling overvejes,
- tilføjelse af en advarsel til ordinerende læger om at udvise forsigtighed ved ordinerende af NSAID i kombination med ACE-hæmmere eller angiotensin II receptor-antagonister.

Ændringerne i produktinformationen vedrørende SCAR kan sammenfattes således:

- tilføjelse af en advarsel med oplysning om, at de fleste tilfælde af hudreaktioner forekommer inden for den første måned af behandlingen,
- tilføjelse af en advarsel til patienter med tidligere lægemiddelallergi af enhver art
- skærpelse af en advarsel for at fremhæve, at der nu med Cox-2-hæmmere er forekommet alvorlige hudreaktioner med dødelig udgang,
- tilføjelse af en mere detaljeret beskrivelse af de første tegn på hudreaktioner, som fører til behandlingsophør.

BEGRUNDELSER FOR ÆNDRINGEN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

CHMP

- er af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende etoricoxib til de godkendte indikationer fortsat er gunstigt, og at markedsføringstilladelserne bør opretholdes i overensstemmelse med de reviderede produktresuméer (vedlagt i bilag III til CHMP's udtalelse),
- konkluderede, at den kardiovaskulære sikkerhed og de alvorlige hudreaktioner løbende skal overvåges nøje og vurderes,
- anbefaler opfølgingsforanstaltninger til videre undersøgelse af sikkerheden af etoricoxib.

BILAG III

PRODUKTRESUME

Bemærk: Dette er det SPC, der var bilag til Europa-Kommissionens beslutning vedrørende denne artikel 31 arbitreringssag vedrørende lægemidler indeholdende etoricoxib. Teksterne var gyldige på det tidspunkt.

Efter Europa-Kommissionens beslutning vil denne text blive opdateret om nødvendigt af myndighederne i medlemsstaterne. Denne tekst repræsenterer derfor ikke nødvendigvis de gældende tekster.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

<SÆRNAVN> (se Bilag I) 60 mg filmovertrukne tabletter/tabletter
<SÆRNAVN> (se Bilag I) 90 mg filmovertrukne tabletter/tabletter
<SÆRNAVN> (se Bilag I) 120 mg filmovertrukne tabletter/tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukken tablet indeholder 60, 90 eller 120 mg etoricoxib.

Hjælpestoffer er anført under afsnit 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet

60 mg tablet: Grøn, æbleformet, bikonveks tablet med ”447” præget på den ene side og ”MSD” på den anden side.

90 mg tablet: Hvid, æbleformet, bikonveks tablet med ”454” præget på den ene side og ”MSD” på den anden side.

120 mg tablet: Lysegrøn, æbleformet, bikonveks tablet med ”541” præget på den ene side og ”MSD” på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Symptomlindring i behandling af osteoarthrose (OA), reumatoid arthritis (RA) samt ved smerter og tegn på inflammation i forbindelse med akut arthritis urica.

Beslutningen om at ordinere en selektiv COX-2 hæmmer bør bero på en vurdering af den samlede risiko for den enkelte patient (se afsnit 4.3 og 4.4).

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

<SÆRNAVN> administreres oralt og kan tages med eller uden mad. Virkningen af lægemidlet kan indtræde hurtigere når <SÆRNAVN> administreres uden mad. Dette bør overvejes når hurtig smertelindring er nødvendig.

Osteoarthrose

Anbefalet dosis er 60 mg, én gang daglig.

Rheumatoid arthritis

Anbefalet dosis er 90 mg, én gang daglig.

Akut arthritis urica

Anbefalet dosis er 120 mg, én gang daglig. Etoricoxib 120 mg bør kun anvendes i den akutte symptomatiske fase. I kliniske undersøgelser af akut arthritis urica blev etoricoxib doseret i 8 dage.

Doser der er højere end de anbefalede for hver indikation har enten ikke vist yderligere effekt eller er ikke undersøgt. Dosis for hver indikation er derfor den maksimalt anbefalede dosis.

Ved osteoarthrose bør dosis ikke overstige 60 mg dagligt.
Ved rheumatoid arthritis bør dosis ikke overstige 90 mg dagligt.
Dosis ved akut arthritis urica bør ikke overstige 120 mg dagligt, og behandlingen bør begrænses til at vare i højst 8 dage.
Da den kardiovaskulære risiko ved brug af etoricoxib kan øges med dosis og behandlingsvarighed, bør den kortest mulige behandlingstid og den laveste effektive daglige dosis anvendes. Patientens behov for symptomlindring samt behandlingsrespons bør genovervejes med jævne mellemrum, især hos patienter med osteoarthrose (se afsnit 4.3, 4.4, 4.8 og 5.1).

Ældre

Justering af dosis er ikke nødvendig til ældre patienter.

Leverinsufficiens

Hos patienter med mild leverdysfunktion (Child-Pugh score 5-6) bør dosis på 60 mg én gang daglig ikke overskrides. Hos patienter med moderat leverdysfunktion (Child-Pugh score 7-9) anbefales at dosis på 60 mg **hver anden dag** ikke overskrides.

Der foreligger begrænset klinisk erfaring specielt hos patienter med moderat leverdysfunktion, og forsigtighed tilrådes derfor. Der er ingen klinisk erfaring hos patienter med svær leverdysfunktion (Child-Pugh score ≥ 10), derfor er brug hos disse patienter kontraindiceret (se afsnit 4.3, 4.4, og 5.2).

Nyreinsufficiens

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med creatininclearance ≥ 30 ml/min (se afsnit 5.2). Anvendelse af etoricoxib til patienter med creatininclearance < 30 ml/min. er kontraindiceret (se afsnit 4.3 og 4.4).

Børn

<SÆRNAVN> er kontraindiceret til børn og unge under 16 år.

4.3 Kontraindikationer

Kendt hypersensitivitet over for den aktive substans eller et af hjælpestofferne i produktet (se afsnit 6.1).

Aktivt peptisk ulcus eller gastrointestinal (GI) blødning

Patienter, som tidligere har haft bronchospasmer, akut rhinitis, nasale polypper, angioneurotisk ødem, urticaria eller anden type allergisk reaktion efter at have taget acetylsalicylsyre eller NSAIDs herunder COX-2 (cyclooxygenase-2) hæmmere

Graviditet og amning (se afsnit 4.6 og afsnit 5.3)

Svær leverdysfunktion (serumalbumin < 25 g/l eller Child Pugh score ≥ 10)

Anslået creatininclearance < 30 ml/min

Børn og unge under 16 år

Inflammatorisk tarmsygdom

Venstresidig hjerteinsufficiens (NYHA II-IV)

Patienter med hypertension, hvor blodtrykket ikke er tilfredsstillende kontrolleret

Konstateret iskæmisk hjertesygdom, perifer arteriel sygdom og/eller cerebrovaskulær sygdom

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Gastrointestinal effekt

Der er set øvre gastrointestinale komplikationer [perforation, ulcera eller blødninger (PUB)], nogle med fatal udgang hos patienter behandlet med etoricoxib.

Der bør udvises forsigtighed ved behandling af patienter, der har den største risiko for at udvikle gastrointestinale komplikationer i forbindelse med NSAID: Ældre, som får andre NSAID eller acetylsalicylsyre samtidig, eller patienter, der tidligere har haft gastrointestinal sygdom som f.eks. ulcera og gastrointestinal blødning.

Der er en yderligere øget risiko for gastrointestinale bivirkninger (gastrointestinal ulceration eller andre gastrointestinale komplikationer), når etoricoxib tages samtidig med acetylsalicylsyre (selv ved lave doser). I langtidsundersøgelser er der ikke vist en signifikant forskel på GI-sikkerheden mellem selektive COX-2 hæmmere + acetylsalicylsyre versus NSAID + acetylsalicylsyre (se afsnit 5.1).

Kardiovaskulær effekt

Kliniske undersøgelser tyder på, at gruppen af selektive COX-2 hæmmere kan være forbundet med en risiko for thrombotiske hændelser (specielt myokardieinfarkt og apopleksi), i forhold til placebo og nogle NSAID. Da den kardiovaskulære risiko ved brug af etoricoxib kan øges med dosis og behandlingsvarighed, bør den kortest mulige behandlingstid og den laveste effektive daglige dosis anvendes. Patientens behov for symptomlindring samt behandlingsrespons bør genovervejes med jævne mellemrum, især hos patienter med osteoarthrose (se afsnit 4.2, 4.3, 4.8 og 5.1).

Patienter med særlige risikofaktorer for kardiovaskulære hændelser (f.eks. hypertension, hyperlipidæmi, diabetes mellitus og rygning) bør kun behandles med etoricoxib efter nøje overvejelse (se afsnit 5.1).

På grund af deres manglende antithrombotiske virkning kan selektive COX-2 hæmmere ikke erstatte acetylsalicylsyre som profylakse for kardiovaskulær thromboembolisk sygdom. Antithrombotisk behandling bør derfor ikke seponeres (se afsnit 4.5 og 5.1).

Renal effekt
Renale prostaglandiner kan spille en kompensatorisk rolle i opretholdelse af renal perfusion. Hvis der er kompromitteret renal perfusion, kan administration af etoricoxib derfor forårsage reduktion i prostaglandindannelsen og sekundært i den renale blodgennemstrømning, og dermed forårsage nedsat nyrefunktion. Patienter med allerede eksisterende signifikant nedsat nyrefunktion, inkompenaseret hjertesvigt eller cirrhose, har størst risiko for dette. Monitorering af nyrefunktionen hos disse patienter bør overvejes.

Væskeretention, ødem og hypertension

Som med andre lægemidler der vides at hæmme prostaglandinsyntesen, er der set væskeretention, ødem og hypertension hos patienter i behandling med etoricoxib. Der bør udvises forsigtighed hos patienter med hjertesvigt, dysfunktion af venstre ventrikel eller hypertension i anamnesen og hos patienter med allerede eksisterende ødem af anden årsag. Hvis der er kliniske tegn på forværring i disse patienters tilstand, bør der tages relevante forbehold og behandlingen med etoricoxib bør seponeres.

Etoricoxib er muligvis forbundet med en hyppigere forekomst af og mere alvorlig hypertension end visse andre NSAID og selektive COX-2 hæmmere, især ved høje doser. Derfor bør der udvises særlig opmærksomhed på monitorering af blodtrykket under behandling med etoricoxib. Hvis blodtrykket stiger signifikant, bør alternativ behandling overvejes.

Hepatisk effekt

Der er rapporteret stigninger i ALAT og/eller ASAT (ca. 3 gange eller mere end den øvre normalgrænse) hos ca. 1% af patienterne i kliniske undersøgelser, behandlet i op til 1 år med etoricoxib 60 eller 90 mg daglig.

Patienter med symptomer og/eller tegn på leverinsufficiens eller med unormal leverfunktionstest bør monitoreres. Ved tegn på leverinsufficiens, eller hvis der er vedvarende unormal leverfunktionstest (3 gange over normalgrænsen), bør etoricoxib seponeres.

Generelt

Hvis der under behandlingen sker en forværring inden for et af de ovennævnte organsystemer, skal passende forholdsregler tages, og seponering af behandlingen med etoricoxib bør overvejes. Der bør opretholdes medicinsk relevant supervision, når etoricoxib anvendes til ældre patienter og til patienter med nyre-, lever- eller hjertedysfunktion.

Der bør udvises forsigtighed når behandling med etoricoxib initieres hos patienter med dehydrering. Det tilrådes at rehydrere patienterne inden etoricoxib behandling påbegyndes.

I forbindelse med brugen af NSAID og nogle selektive COX-2 hæmmere er der efter markedsføringen meget sjældent indberettet alvorlige hudreaktioner, nogle af dem fatale, inklusiv exfoliativ dermatitis, Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermisk nekrolyse, (se afsnit 4.8). Patienterne synes at have størst risiko for udvikling af disse reaktioner tidligt i behandlingsforløbet. Disse reaktioner optræder i de fleste tilfælde inden for den første måned af behandlingen. Der er indberettet alvorlige hypersensitivitetsreaktioner (så som anafylakse og angioødem) hos patienter som fik etoricoxib (se afsnit 4.8). NSAID og nogle selektive COX-2 hæmmere er blevet sat i forbindelse med en øget risiko for hudreaktioner hos patienter med enhver form for lægemiddelallergi i anamnesen. Behandlingen med etoricoxib, bør seponeres ved den første forekomst af hududslæt, slimhindeaffektioner eller andre tegn på overfølsomhed.

Etoricoxib kan maskere feber og andre tegn på inflammation.

Der bør udvises forsigtighed når etoricoxib administreres samtidig med warfarin eller andre orale antikoagulantia (se afsnit 4.5).

<SÆRNAVN> kan, ligesom andre lægemidler, som hæmmer cyclooxygenase/prostaglandinsyntesen, ikke anbefales til kvinder, der forsøger at blive gravide (se afsnit 4.6, 5.1 og 5.3).

<SÆRNAVN> indeholder laktose (4 mg, 6 mg og 8 mg i henholdsvis 60 mg, 90 mg og 120 mg tabletten). Patienter med sjældne, arvelige problemer med galaktoseintolerans, lappisk laktasemangel eller glucose-galaktose malabsorption bør ikke tage denne medicin.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Farmakodynamiske interaktioner

Orale antikoagulantia: Hos patienter stabiliseret på kronisk warfarinbehandling, var administration af etoricoxib 120 mg daglig associeret med ca. 13% stigning i protrombin-tid (International Normalised Ratio, INR). Patienter, der får orale antikoagulantia, bør derfor monitoreres tæt for protrombin-tid INR, især i de første par dage, hvor behandling med etoricoxib initieres eller etoricoxibdosering ændres (se afsnit 4.4).

Diuretika, ACE-hæmmere og angiotensin-II-receptorantagonister: NSAIDs kan reducere effekten af diuretika og andre antihypertensiva. Hos nogle patienter med kompromitteret nyrefunktion (f.eks. dehydrerede eller ældre patienter med kompromitteret nyrefunktion), kan samtidig administration af ACE-hæmmere eller angiotensin-II-receptorantagonister og stoffer der hæmmer cyclooxygenasen medføre yderligere forværring af nyrefunktionen, inklusiv mulig akut nyresvigt. Dette er sædvanligvis reversibelt. Disse interaktioner bør tages i betragtning hos patienter, som tager etoricoxib samtidig med ACE-hæmmere eller angiotensin-II-receptorantagonister. Kombinationsbehandling med disse lægemidler bør derfor administreres med forsigtighed, især hos ældre. Patienterne bør hydreres tilfredsstillende og det bør overvejes at monitorere nyrefunktionen efter initiering af kombinationsbehandling samt regelmæssigt herefter.

Acetylsalicylsyre: I en undersøgelse med raske frivillige, havde etoricoxib 120 mg, én gang daglig, ved

steady-state ingen effekt på den anti-thrombotiske effekt af acetylsalicylsyre (81 mg én gang daglig). Etoricoxib kan anvendes samtidig med acetylsalicylsyre i doser anvendt til kardiovaskulær profylakse (lav-dosis acetylsalicylsyre). Samtidig administration af lav-dosis acetylsalicylsyre og etoricoxib kan dog medføre øget risiko for GI ulceration eller andre komplikationer sammenlignet med anvendelse af etoricoxib alene. Samtidig administration af etoricoxib og doser af acetylsalicylsyre, der er højere end de, der anvendes til kardiovaskulær profylakse eller andre NSAID bør undgås (se afsnit 5.1 og 4.4).

Ciclosporin og tacrolimus: Selvom denne interaktion ikke er undersøgt med etoricoxib kan samtidig administration af ciclosporin eller tacrolimus og et hvilket som helst NSAID øge den nefrotoksiske effekt af ciclosporin eller tacrolimus. Nyrefunktionen bør monitoreres når etoricoxib og et af disse stoffer bruges i kombination.

Farmakokinetiske interaktioner

Effekten af etoricoxib på andre stoffers farmakokinetik

Lithium: NSAID nedsætter udskillelsen af lithium i nyrene og kan derfor øge plasmakoncentrationen af lithium. Om nødvendigt bør lithium koncentrationerne monitoreres tæt og lithium dosis justeres når kombinationen tages og når NSAID seponeres.

Methotrexat: Der er udført 2 undersøgelser af effekten af etoricoxib 60 mg, 90 mg og 120 mg, administreret 1 gang daglig i 7 dage til patienter der fik methotrexat 1 gang ugentlig i doser på 7,5-20 mg for rheumatoid arthritis. Etoricoxib 60 og 90 mg havde ingen effekt på plasmakoncentrationen af methotrexat eller den renale clearance. I én undersøgelse havde etoricoxib 120 mg ingen effekt, men i den anden undersøgelse øgede etoricoxib 120 mg plasmakoncentrationen af methotrexat med 28% og reducerede den renale clearance af methotrexat med 13%. Det anbefales at monitorere for methotrexat-relateret toksicitet når etoricoxib administreres samtidig med methotrexat.

Oral antikonception: Ved samtidig indtagelse af etoricoxib 60 mg og et oralt antikonceptionsmiddel, som indeholder 35 µg ethinyløstradiol (EØ) og 0,5-1 mg norethindron, i 21 dage øgedes steady-state AUC_{0-24t} af EØ med 37 %. Etoricoxib 120 mg, som blev givet, enten samtidig med eller 12 timer forskudt, med det samme orale antikonceptionsmiddel, øgede steady-state AUC_{0-24t} af EØ med 50-60%. Denne øgning i EØ-koncentrationer bør overvejes, når der vælges oral antikonception til anvendelse sammen med etoricoxib. En øgning i EØ eksponering kan øge bivirkningsfrekvensen i forbindelse med oral antikonception (f.eks. venøse thromboemboliske tilfælde hos kvinder i risikogruppen).

Hormonsubstitutionsbehandling: Anvendelse af etoricoxib 120 mg sammen med hormonsubstitutionsbehandling bestående af konjugerede østrogener (0,625 mg PremarinTM), i 28 dage, øgede den gennemsnitlige steady-state AUC_{0-24t} af ukonjugeret estron (41 %), equilin (76 %) og 17-β-østradiol (22 %). Effekten af de anbefalede doser ved kronisk behandling med etoricoxib (60 mg og 90 mg), er ikke undersøgt. Effekten af etoricoxib 120 mg (AUC_{0-24t}) sammen med Premaris østrogener komponenter var mindre end halvdelen af den observerede effekt, når Premarin blev givet alene og dosis blev øget fra 0,625 mg til 1,25 mg. Den kliniske signifikans af disse stigninger er ukendt og højere doser af Premarin, givet i kombination med etoricoxib, er ikke undersøgt. Stigningerne i østrogenkoncentrationen skal tages med i overvejelserne, når der vælges et hormon til post-menopausal substitutionsterapi til brug samtidig med etoricoxib, fordi brug af af en øget østrogenmængde kan øge risikoen for bivirkninger forbundet med hormonsubstitutionsbehandling.

Prednison/prednisolon: I lægemiddelinteraktionsundersøgelser påvirkede etoricoxib ikke farmakokinetikken af prednison/prednisolon i klinisk betydelig grad.

Digoxin: Etoricoxib 120 mg, administreret én gang daglig i 10 dage til raske frivillige ændrede ikke steady-state plasma AUC_{0-24t} eller renal elimination af digoxin. Der sås øgning i digoxin C_{max} (ca. 33%). Denne øgning er generelt ikke vigtig for de fleste patienter. Monitorering bør foretages hos patienter med høj risiko for digoxintoksicitet ved samtidig administration af etoricoxib og digoxin.

Etoricoxib effekt på lægemidler der metaboliseres via sulfotransferaser: Etoricoxib har en hæmmende effekt på den humane sulfotransferase aktivitet, specielt SUL1E1, og er påvist at øge serum koncentrationen af ethinylestradiol. Der er endnu begrænset kendskab til effekten af multiple sulfotransferaser, og de kliniske konsekvenser for mange lægemidler undersøges stadig. Det er vigtigt at udvise forsigtighed når etoricoxib administreres samtidig med andre lægemidler, der metaboliseres primært af humane sulfotransferaser (f.eks. oral salbutamol og minoxidil).

Etoricoxib effekt på lægemidler der metaboliseres via CYP-isoenzymer: Baseret på *in vitro*-undersøgelser, forventes etoricoxib ikke at hæmme cytokrom P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eller 3A4. I en undersøgelse med raske frivillige, ændrede daglig administration af etoricoxib 120 mg ikke hepatisk CYP3A4-aktivitet, vurderet ved erythromycin-pustetest.

Andre lægemidlers effekt på etoricoxibs farmakokinetik: Etoricoxibs primære metaboliseringsvej er afhængig af CYP-enzymet. CYP3A4 synes at bidrage til etoricoxib metabolisme *in vivo*. *In vitro* undersøgelser indikerer at CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 og CYP2C19 også kan katalysere den primære metaboliseringsvej, men deres kvantitative roller *in vivo* er ikke undersøgt.

Ketoconazol: Ketoconazol, en potent hæmmer af CYP3A4, i doser på 400 mg én gang daglig i 11 dage til raske frivillige, påvirkede ikke etoricoxib 60 mg engangsdosis plasma-farmakokinetik i klinisk relevant grad (43% stigning af AUC).

Rifampicin: Samtidig administration af etoricoxib og rifampicin, en potent CYP-enzyminduktor, medførte et fald på 65% i plasmakoncentrationen af etoricoxib. Denne interaktion kan resultere i genopblussen af symptomerne ved samtidig administration af etoricoxib og rifampicin. Selvom denne information kan indikere en dosisøgning, er etoricoxibdoser højere end de, der er anført for de respektive indikationer, ikke undersøgt i kombination med rifampicin, og kan derfor ikke anbefales (se afsnit 4.2).

Antacida: Antacida påvirker ikke etoricoxibs farmakokinetik i klinisk relevant udstrækning.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

Etoricoxib kan, ligesom andre COX-2 hæmmende lægemidler, ikke anbefales til kvinder, der forsøger at blive gravide.

Der foreligger ingen kliniske data om brug af etoricoxib til gravide. Dyreundersøgelser har vist reproduktionstoksicitet (se afsnit 5.3). Den potentielle humane risiko ved graviditet er ukendt. I lighed med andre lægemidler der hæmmer prostaglandinsyntesen, kan etoricoxib forårsage inertia uteri og præmatur lukning af ductus arteriosus i 3. trimester. Etoricoxib er kontraindiceret til gravide (se afsnit 4.3). Hvis graviditet forekommer under behandling bør <SÆRNAVN> seponeres.

Amning

Det vides ikke om etoricoxib udskilles i modermælk. Etoricoxib udskilles i rottemælk. Kvinder der tager etoricoxib bør ikke amme (se afsnit 4.3 og 5.3).

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ingen mærkning.

Der er ikke udført undersøgelser af effekten af etoricoxib på evnen til at køre eller betjene maskiner. Patienter der oplever svimmelhed, vertigo eller søvnighed, når de anvender <SÆRNAVN>, bør ikke køre bil eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Etoricoxib er i kliniske undersøgelser vurderet med hensyn til sikkerhed hos ca. 4800 patienter, inklusiv ca. 3400 patienter med OA, RA eller kroniske lændesmerter (ca. 600 patienter med OA eller RA blev behandlet i 1 år eller mere).

I kliniske undersøgelser er bivirkningsprofilen den samme hos patienter med OA eller RA behandlet med etoricoxib i 1 år eller mere.

I en klinisk undersøgelse for akut arthritis urica blev patienterne behandlet med etoricoxib 120 mg én gang daglig i 8 dage. Bivirkningsprofilen for denne undersøgelse var generelt sammenlignelig med den, som sås i undersøgelserne for OA, RA og kronisk lændesmerter.

Følgende lægemiddelrelaterede bivirkninger er i kliniske undersøgelser eller efter markedsføring rapporteret med højere incidens end for placebo hos patienter med OA, RA eller kroniske lændesmerter i behandling med etoricoxib 60 mg eller 90 mg i op til 12 uger.

[Meget almindelig (>1/10), Almindelig ($\geq 1/100$, <1/10), Ikke-almindelig ($\geq 1/1000$, <1/100), Sjældent ($\geq 1/10.000$, <1/1000), Meget sjældent (<1/10.000) inklusiv enkeltstående rapporter]

Infektioner og infestationer

Ikke-almindelig: Gastroenteritis, øvre luftvejsinfektion, urinvejsinfektion.

Lidelser i immunsystemet

Meget sjældent: Overfølsomhedsreaktioner omfattende angioødem, anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner.

Metaboliske og ernæringsmæssige lidelser:

Almindelig: Ødemer/væskeretention.

Ikke-almindelig: Ændring af appetit, vægtøgning.

Psykiatriske lidelser:

Ikke-almindelig: Angst, depression, nedsat koncentration.

Meget sjældent: Konfusion, hallucinationer.

Lidelser i det centrale og perifere nervesystemet:

Almindelig: Svimmelhed, hovedpine.

Ikke-almindelig: Smagsforstyrrelser, søvnløshed, paræstesi/hypæstesi, somnolens.

Lidelser i øjne:

Ikke-almindelig: Sløret syn.

Lidelser i ører:

Ikke-almindelig: Tinnitus.

Lidelser i myo-, endo- eller perikardium og klapper:

Ikke-almindelig: Venstresidig hjerteinsufficiens, uspecifikke EKG-forandringer, myokardieinfarkt*.

Vaskulære (ekstrakardielle) lidelser:

Almindelig: Hypertension.

Ikke-almindelig: Rødmen, cerebrovaskulære tilfælde*.

Meget sjældent: Hypertensiv krise.

* Baseret på analyser af kontrollerede kliniske langtidsundersøgelser med placebo og lægemidler, er selektive COX-2 hæmmere blevet sat i forbindelse med en øget risiko for alvorlige arterielle thrombotiske hændelser, inklusive myokardieinfarkt og apopleksi. Den absolutte risikøgning for sådanne hændelser overstiger sandsynligvis ikke 1 % pr. år baseret på eksisterende data (*Ikke almindelig*).

Respiratoriske lidelser, lidelser i thorax og mediastum:

Ikke-almindelig: Hoste, dyspnø, epistaxis.

Meget sjælden: Bronchospasmus.

Gastrointestinale lidelser:

Almindelig: Gastrointestinale forstyrrelser (f.eks. mavesmerter, flatulens, halsbrand), diarré, dyspepsi, epigastriske gener, kvalme.

Ikke-almindelig: Abdominal udspilning, syrerefluks, ændringer i tarmmotilitetsmønsteret, obstipation, tør mund, gastroduodenal ulcera, colon irritabile, esophagitis, orale ulcera, opkastning.

Meget sjælden: Peptisk ulcera inklusiv gastrointestinal perforation og blødning (hovedsagelig hos ældre).

Lever- og galdevejslidelser:

Meget sjælden: Hepatitis.

Dermatologiske lidelser:

Ikke-almindelig: Ekkymoser, ansigtsødem, pruritus, udslæt.

Meget sjælden: Urticaria, Steven-Johnsons syndrom, toksisk epidermisk nekrolyse..

Muskuloskeletale-, bindevævs- og knogtelidelser:

Ikke-almindelig: Muskelkrampe/spasmer, smerter/stivhed i bevægeapparatet.

Lidelser i nyrer og urinveje:

Ikke-almindelig: Proteinuri.

Meget sjælden: Nyreinsufficiens, inklusiv nyresvigt, som almindeligvis er reversibel ved seponering af behandling (se afsnit 4.4).

Generelle symptomer og forstyrrelser ved applikationssted:

Almindelig: Asteni/træthed, influenzalignende symptomer.

Ikke-almindelig: Brystsmerter.

Undersøgelser:

Almindelig: Øget ALAT/ASAT.

Ikke-almindelig: Øget serum carbamid, øget creatininkinase, fald i hæmatokrit, fald i hæmoglobin, hyperkalæmi, fald i leukocytaltal, fald i thrombocytaltal, øget serum creatinin, øget urinsyre.

Følgende alvorlige bivirkninger er rapporteret i forbindelse med brug af NSAID og kan ikke udelukkes for etoricoxib: Nefrotoksicitet inkluderende interstitiel nefritis og nefrotisk syndrom; hepatotoksicitet inkluderende leversvigt, icterus og pancreatitis.

4.9 Overdosering

Der har ikke været rapporter vedrørende overdosering med etoricoxib i kliniske undersøgelser.

I kliniske undersøgelser resulterede administration af enkeltdoser etoricoxib på op til 500 mg og gentagne doser på op til 150 mg/dag i 21 dage ikke i signifikant toksicitet.

I tilfælde af overdosering bør der tages sædvanlige forholdsregler, for eksempel fjernelse af ikke absorberet materiale fra gastrointestinkanalen samt instituering af understøttende behandling, hvis dette er påkrævet.

Etoricoxib er ikke dialyserbart ved hæmodialyse; det vides ikke om etoricoxib er dialyserbart ved peritoneal dialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiinflammatoriske og antirheumatiske lægemidler, non-steroid, coxiber.

ATC-kode: M01 AH05

Etoricoxib er indenfor det kliniske dosisområde en oral aktiv selektiv cyclo-oxygenase-2 (COX-2) hæmmer.

I alle kliniske, farmakologiske undersøgelser forårsagede <SÆRNAVN>, i doser op til 150 mg daglig, dosisafhængig hæmning af COX-2 uden hæmning af COX-1. Etoricoxib hæmmede ikke den gastriske prostaglandinsyntese og havde ingen effekt på thrombocytfunktionen.

Cyclooxygenase er ansvarlig for dannelsen af prostaglandiner. Der er identificeret to isoformer, COX-1 og COX-2. COX-2 er isoformen af det enzym, som induceres af proinflammatoriske stimuli, og som man mener hovedsagelig har ansvaret for syntesen af prostanoide mediatorer for smerte, inflammation og feber. COX-2 er også involveret i ovulation, implantation og lukning af ductus arteriosus, regulering af nyrefunktionen og funktioner i centralnervesystemet (induktion af feber, smerteopfattelse og cognitive funktioner). Det spiller muligvis også en rolle i ulcusheling. COX-2 er identificeret i væv omkring gastriske ulcera hos mennesker, men dets relevans ved heling af ulcera er ikke fastslået.

Ca. 3100 patienter blev behandlet med etoricoxib \geq 60 mg daglig i 12 uger eller længere. Der var ingen mærkbar forskel i incidensen af alvorlige thrombotiske kardiovaskulære hændelser hos patienter der fik etoricoxib \geq 60 mg, placebo eller non-naproxen NSAID. Incidensen af disse hændelser var imidlertid højere hos patienter der fik etoricoxib sammenlignet med de, som fik naproxen 500 mg, 2 gang daglig. Forskellen i antitrombocytaktivitet mellem COX-1 hæmmende NSAID og COX-2 selektive hæmmere kan være af klinisk betydning for patienter med risiko for udvikling af thromboemboliske hændelser. COX-2 selektive hæmmere reducerer dannelsen af systemiske (og dermed muligvis endotel-deriveret) prostacyclin uden at påvirke thromboxan i blodpladerne. Den kliniske betydning af disse fund er endnu ikke klarlagt.

En undersøgelse med ca. 7100 osteoarthrosepatienter sammenlignede den gastrointestinale tolerabilitet af etoricoxib 90 mg (1,5 gange den anbefalede OA dosis) med diclofenac 150 mg. Patienterne blev i gennemsnit behandlet i 11 måneder. Brug af gastrobeskyttende midler og lavdosis aspirin var tilladt i undersøgelsen. Gastrointestinale og kardiovaskulære sikkerhedsdata er opsummeret nedenfor.

Gastrointestinal tolerabilitet og sikkerhedsresultater: Etoricoxib var forbundet med en statistisk signifikant lavere forekomst af patienttilbagetrækninger på grund af et prædefineret, sammensat effektmål for kliniske gastrointestinale hændelser og laboratoriemæssige hændelser relateret til leverfunktionstest sammenlignet med diclofenac. Forekomsten af kliniske gastrointestinale hændelser, som førte til tilbagetrækninger, var statistisk signifikant lavere for etoricoxib versus diclofenac (respektivt 7,1% versus 9,1%). Størrelsesordenen for bekræftede øvre gastrointestinale perforationer, ulcerationer og blødninger var den samme for etoricoxib og diclofenac (1,11 hændelse pr. 100 patientår).

Følgende yderligere sikkerhedsresultater blev observeret i undersøgelsen:

Kardiovaskulære data: Forekomsten af alvorlige thrombotiske hændelser var for etoricoxib 1,25 hændelse pr. 100 patientår versus 1,15 hændelse pr. 100 patientår for diclofenac (relativ risiko 1,07; 95% konfidensinterval: 0,65%, 1,74%). Forekomsten af myokardieinfarkt var 0,68 versus 0,42 hændelser pr. 100 patientår for henholdsvis etoricoxib og diclofenac. Forekomsten af iskæmisk apopleksi var 0,14 versus 0,23 pr. 100 patientår henholdsvis for etoricoxib og diclofenac.

Kardiorenale hændelser: Statistisk signifikant flere patienter, som blev behandlet med etoricoxib, i forhold til diclofenac, oplevede bivirkninger forbundet med hypertension (11,7% versus 5,9%) og

ødemer (7,5% versus 5,9%). Der sås en højere forekomst af behandlingsophør på grund af hypertension (2,3% versus 0,7%), og dette var statistisk signifikant. Forekomsten af behandlingsophør på grund af ødemer var 0,9% for etoricoxib versus 0,7% for diclofenac. Forekomsten af venstresidig hjerteinsufficiens var 0,4% for etoricoxib versus 0,2% for diclofenac.

Hepatiske hændelser: Etoricoxib var forbundet med en statistisk signifikant lavere forekomst af behandlingsophør på grund af store stigninger i leverfunktionstests end diclofenac (0,3% versus 5,2%). Størstedelen af stigningerne i leverfunktionstestene for diclofenac, som resulterede i tilbagetrækning, var mere end tre gange den øvre grænse i normalområdet.

Hos patienter med osteoartrrose (OA) gav etoricoxib 60 mg én gang daglig, signifikant forbedring af smerter og patientens vurdering af sygdomsstatus. Den gavnlige effekt blev observeret så tidligt som på anden behandlingsdag og blev opretholdt i op til 52 uger. Hos patienter med rheumatoid arthritis (RA), gav etoricoxib 90 mg én gang daglig signifikant forbedring af smerte, inflammation og mobilitet. Den gavnlige effekt blev opretholdt over behandlingsperioden på 12 uger.

Hos patienter der oplevede anfald med arthritis urica, lindrede etoricoxib 120 mg én gang daglig over en behandlingsperiode på 8 dage, moderat til ekstrem ledsmerter og inflammation sammenlignet med indomethacin 50 mg 3 gange daglig. Smertelindring blev observeret så tidligt som 4 timer efter påbegyndelse af behandling.

I undersøgelser specielt designet til at måle indsættelse af etoricoxibeffekt indtrådte denne så tidligt som 24 minutter efter dosering.

I 2, 12-ugers, dobbeltblinde endoskopiundersøgelser, var den kummulative incidens af gastroduodenal ulceration signifikant lavere hos patienter behandlet med etoricoxib 120 mg én gang daglig, end hos patienter behandlet med enten naproxen 500 mg 2 gange daglig eller ibuprofen 800 mg 3 gange daglig. Etoricoxib havde en højere incidens af ulceration end placebo.

Incidensen for følgende effektmål er vurderet i en præspecificeret, kombineret analyse af 8 kliniske undersøgelser med ca. 4000 patienter med OA, RA eller kroniske lændesmerter: 1) seponering på grund af øvre GI symptomer; 2) seponering på grund af enhver GI hændelse; 3) ny anvendelse af gastroprotektive midler og 4) ny anvendelse af ethvert GI middel. Der var en risikoreduktion på ca. 50% for disse effektmål hos patienter behandlet med etoricoxib (60, 90 eller 120 mg daglig) sammenlignet med patienter behandlet med naproxen 500 mg 2 gange daglig eller diklofenak 50 mg 3 gange daglig. Der var ingen statistisk signifikante forskelle mellem etoricoxib og placebo.

En randomiseret, dobbeltblind, placebokontrolleret undersøgelse med parallelle grupper vurderede effekten af 15 dages behandling med etoricoxib (90 mg), celecoxib (200 mg to gange daglig), naproxen (500 mg to gange daglig) og placebo på natriumudskillelsen i urin, blodtryk, og andre nyrefunktionsparametre hos patienter mellem 60 og 85 år, som var på en natriumdiæt på 200 mEq/dag. Etoricoxib, celecoxib og naproxen havde en lignende virkning på natriumudskillelsen i urinen i løbet af de to ugers behandling. Alle tre lægemidler viste en øgning i forhold til placebo med hensyn til det systoliske blodtryk; etoricoxib var imidlertid forbundet med en statistisk signifikant øgning ved dag 14 i sammenligning med celecoxib og naproxen (gennemsnitlig ændring fra baseline for det systoliske blodtryk var for etoricoxib 7,7 mmHg; celecoxib 2,4 mmHg; naproxen 3,6 mmHg).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Oralt administreret etoricoxib absorberes godt. Den orale biotilgængelighed er ca. 100%. Efter administration af 120 mg, én gang daglig indtil steady state ses peak plasmakoncentrationen (geometrisk middel $C_{\max} = 3,6 \mu\text{g/ml}$) efter ca. 1 time (T_{\max}) hos fastende voksne. Det geometriske middelareal under kurven ($AUC_{0-24 \text{ timer}}$) er $37,8 \mu\text{g t/ml}$. Etoricoxibs farmakokinetik er lineær over det kliniske dosisspænd.

Indtagelse af et måltid (højt fedtindhold) har ikke klinisk betydning for absorptionsgraden af en etoricoxibdosering på 120 mg. Absorptionen påvirkedes, resulterende i et 36% fald i C_{\max} og en øgning i

T_{max} med 2 timer. Disse data anses ikke som værende klinisk signifikante. I kliniske undersøgelser blev etoricoxib administreret uden hensyntagen til fødeindtag.

Distribution

Etoricoxib bindes med ca. 92% til humant plasmaprotein ved koncentrationer på 0,05-5 µg/ml. Distributionsvolumen ved steady-state (V_{dss}) hos mennesker er ca. 120 liter.

Etoricoxib passerer placentabarrieren hos rotter og kaniner, og blod-hjernebarrieren hos rotter.

Metabolisme

Etoricoxib metaboliseres i udstrakt grad, < 1% af dosis genfindes i urinen som moderstoffet. Den primære metaboliseringsvej for at danne 6'-hydroxymethylderivatet er katalyseret af CYP-enzymet. CYP3A4 synes at bidrage til etoricoxib metabolisering *in vivo*. *In vitro* undersøgelser indikerer at CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 og CYP2C19 også kan katalysere den primære metaboliseringsvej, men deres kvantitative roller *in vivo* er ikke undersøgt.

Der er identificeret 5 metabolitter hos mennesker. Hovedmetabolitten er 6'-carboxylsyrederivatet af etoricoxib, dannet ved yderligere oxydering af 6'-hydroxymethylderivatet. Disse hovedmetabolitter viste enten ingen målelig aktivitet eller kun svag aktivitet som COX-2 hæmmere. Ingen af disse metabolitter hæmmer COX-1.

Elimination

Efter intravenøs administration af enkeltdosis på 25 mg radioaktivmærket etoricoxib til raske frivillige, blev 70% af radioaktiviteten genfundet i urinen og 20% i fæces, hovedsageligt i form af metabolitter. Mindre end 2% blev genfundet som uforandret lægemiddel.

Elimination af etoricoxib foregår næsten udelukkende gennem metabolisme efterfulgt af renal udskillelse. Steady state-koncentrationer af etoricoxib nås inden for 7 dage efter administration af 120 mg, én gang daglig med en akkumuleringsratio på ca. 2, svarende til en halveringstid på ca. 22 timer. Plasmaclearance estimeres til ca. 50 ml/min for en intravenøs dosis på 25 mg.

Patientkarakteristika

Ældre patienter

Farmakokinetikken hos ældre patienter (65 år og derover) svarer til den hos yngre patienter.

Køn

Etoricoxibs farmakokinetik er sammenlignelig hos mænd og kvinder.

Leverinsufficiens

Patienter med mild leverdysfunktion (Child-Pugh score 5-6), der fik etoricoxib 60 mg én gang daglig, havde ca. 16% højere middel-AUC end raske frivillige i samme regime. Patienter med moderat leverdysfunktion (Child-Pugh score 7-9), der fik etoricoxib 60 mg **hver anden dag** havde samme middel-AUC som raske frivillige, der fik etoricoxib 60 mg én gang daglig. Der findes ingen kliniske eller farmakokinetiske data fra patienter med svær leverdysfunktion (Child-Pugh score ≥ 10) (se afsnit 4.2 og 4.3).

Nyreinsufficiens

Farmakokinetikken i forbindelse med enkeltdosis etoricoxib 120 mg hos patienter med moderat til svær nyreinsufficiens og patienter med nyresygdom i terminalt stadium i hæmodialyse, var ikke signifikant forskellig fra den hos raske frivillige. Hæmodialysen bidrog i negligibel grad til eliminering (dialyseclearance ca. 50 ml/min) (se afsnit 4.3 og 4.4).

Børn

Etoricoxibs farmakokinetik hos børn (< 12 år) er ikke undersøgt.

I en farmakokinetisk undersøgelse (n = 16) udført med unge (i aldersgruppen 12-17 år), svarede

farmakokinetikken hos unge med en vægt på 40-60 kg, der fik etoricoxib 60 mg én gang daglig, og unge med en vægt > 60 kg, der fik etoricoxib 90 mg én gang daglig til farmakokinetikken hos voksne, der fik etoricoxib 90 mg, én gang daglig. Sikkerhed og effekt af etoricoxib hos børn er ikke undersøgt (se afsnit 4.2, *Børn*).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Etoricoxib er i prækliniske undersøgelser vist ikke at være genotoksisk. Etoricoxib var ikke carcinogent hos mus. Rotter udviklede hepatocellulære og thyroide follikulære celleadenomer ved doser > 2 gange den daglige humandosis [90 mg] baseret på systemisk optagelse ved daglig dosering i ca. 2 år. Hepatocellulære og thyroide follikulære celleadenomer set hos rotter anses for at være en artsspecifik konsekvens af hepatisk CYP-enzyminduktion hos rotter. Etoricoxib er ikke vist at forårsage hepatisk CYP3A-enzyminduktion hos mennesker.

Hos rotter øgedes den gastrointestinale toxicitet af etoricoxib med dosis og doseringsstid. I en 14-ugers toxicitetsundersøgelse forårsagede etoricoxib gastrointestinale ulcera ved eksponering til højere doser end den, der sås hos mennesker i terapeutiske doser. I 53-ugers og 106-ugers toxicitetsundersøgelser sås også gastrointestinale ulcera ved eksponeringer sammenlignelige med doser til mennesker i terapeutiske doser. Ved høje doser er der hos hunde set renale og gastrointestinale abnormiteter.

Etoricoxib var ikke teratogent i reproduktionstoksicitetsundersøgelser med rotter behandlet med 15 mg/kg/dag (dette repræsenterer ca. 1,5 gange den daglige humandosis [90 mg] baseret på systemisk optagelse). Hos kaniner sås ingen behandlingsrelaterede eksterne eller skeletale føtale misdannelser. En non-dosis relateret lav incidens af kardiovaskulære misdannelser observeredes hos kaniner behandlet med etoricoxib. Sammenhængen med behandlingen er ikke påvist. Hos rotter og kaniner sås ingen embryo/føtal påvirkning ved systemisk optagelse der svarer til, eller er lavere, end den daglige humandosis [90 mg]. Der var imidlertid et fald i embryo/føtal overlevelse ved doser højere eller svarende til 1,5 gange den daglige humandosis (se afsnit 4.3 og 4.6).

Etoricoxib udskilles i rottemælk ved koncentrationer ca. 2 gange større end plasmakoncentrationer. Der var et fald i ungerne kropsvægt efter de havde fået mælk fra hunner, som havde fået etorixocib under amning.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

Tabletterne: Calciumhydrogenfosfat (vandfri), croscarmelloseatrium, magnesiumstearat, mikrokrySTALLINSK cellulose.

Tabletovertræk: Carnaubavoks, hypromellose, lactosemonohydrat, titandioxid (E171), glyceroltriacetat.

60 mg og 120 mg tabletten indeholder endvidere gul jernoxid (E172) og indigo carmine lake (E132).

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Beholder: Opbevares i original emballage tæt tillukket.

Blisterpakning: Opbevares i den originale emballage.

6.5 Emballage (art og indhold)

Aluminum/aluminiumblister i pakninger indeholdende 2, 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 98 eller 100 tabletter.

Aluminum/aluminiumblister (enkelt doser) i pakninger med 50 eller 100 tabletter.

Hvid, rund, HDPE-beholder med hvid polypropylenlukning, indeholdende 30 eller 90 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser markedsføres nødvendigvis.

6.6 Eventuelle instruktioner vedrørende anvendelse og håndtering

Ikke relevant.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Måned dag, år

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Måned dag, år

BILAG IV
BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Registreringsindehaverens opfølgende foranstaltninger

På CHMP's anmodning indvilgede indehaveren af markedsføringstilladelsen i at træffe følgende opfølgende foranstaltninger:

Område	Beskrivelse
Klinisk aspekt 1	Indehaveren af markedsføringstilladelsen forpligter sig til at underrette CHMP om resultatet af MEDAL- og EDGE II-undersøgelserne af kardiovaskulær og gastrointestinal sikkerhed, så snart disse er afsluttet, og foretage eventuelle nødvendige opdateringer.
Klinisk aspekt 2	Indehaveren af markedsføringstilladelsen overvåger fortsat patienteksponeringen for etoricoxib i GPRD og evaluerer mulige resultater fra observationsundersøgelsen(-erne). Indehaveren af markedsføringstilladelsen forelægger CHMP en deskriptiv undersøgelsesprotokol.
Klinisk aspekt 3	Indehaveren af markedsføringstilladelsen meddeler omgående yderligere ændringer i produktresuméet til fagfolk inden for sundhedssektoren og indføjer omgående sådanne ændringer i trykte materialer og på websteder for produkter.
Klinisk aspekt 4	Indehaveren af markedsføringstilladelsen gennemfører sin risikostyringsplan som meddelt CHMP på CHMP's møde i maj 2005 og angivet i svaret på vurderingsrapporten den 10. maj 2005.