

BILAG I

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

| <u>Medlemsstat</u> | <u>Indehaver af markedsførings tilladelse</u> | <u>Særnavn</u> | <u>Styrke</u> | <u>Lægemiddelform</u> | <u>Indgivelsesvej</u> |
|--------------------|--|----------------|---------------|-------------------------|-----------------------|
| 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 tablett | Oral anvendelse |
| Østrig | Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City Strasse 6 A-1220 Wien Østrig | Arcoxia | 120 mg | Filmovertrukket tablet | Oral anvendelse |
| 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 |
| 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. | Arcoxia | 90 mg | Filmovertrukket tablet | Oral anvendelse |

| <u>Medlemsstat</u> | <u>Indehaver af markedsførings-tilladelse</u> | <u>Særnavn</u> | <u>Styrke</u> | <u>Lægemiddelform</u> | <u>Indgivelsesvej</u> |
|--------------------|--|----------------|---------------|------------------------|-----------------------|
| | Chaussée de Waterloo, 1135 B- 1180 Bruxelles Belgien | | | | |
| 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 | Ranacox | 60 mg | Filmovertrukket tablet | Oral anvendelse |
| Belgien | Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo, 1135 B- 1180 Bruxelles Belgien | Ranacox | 90 mg | Filmovertrukket tablet | Oral anvendelse |
| Belgien | Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo, 1135 B- 1180 Bruxelles Belgien | Ranacox | 120 mg | Filmovertrukket tablet | Oral anvendelse |
| Danmark | Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nederlandene | Arcoxia | 60 mg | Filmovertrukket tablet | Oral anvendelse |
| Danmark | Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nederlandene | Arcoxia | 90 mg | Filmovertrukket tablet | Oral anvendelse |
| Danmark | Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 | Arcoxia | 120 mg | Filmovertrukket tablet | Oral anvendelse |

| <u>Medlemsstat</u> | <u>Indehaver af markedsførings-tilladelse</u> | <u>Særnavn</u> | <u>Styrke</u> | <u>Lægemiddelform</u> | <u>Indgivelsesvej</u> |
|--------------------|--|----------------|---------------|------------------------|-----------------------|
| | 2003 PC Haarlem Nederlandene | | | | |
| Finland | Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederlandene | Arcoxia | 60 mg | Filmovertrukket tablet | Oral anvendelse |
| Finland | Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederlandene | Arcoxia | 90 mg | Filmovertrukket tablet | Oral anvendelse |
| Finland | Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederlandene | Arcoxia | 120 mg | Filmovertrukket tablet | Oral anvendelse |
| Finland | Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederlandene | Turox | 60 mg | Filmovertrukket tablet | Oral anvendelse |
| Finland | Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederlandene | Turox | 90 mg | Filmovertrukket tablet | Oral anvendelse |
| Finland | Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederlandene | Turox | 120 mg | Filmovertrukket tablet | Oral anvendelse |
| Grækenland | Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & | Arcoxia | 60 mg | Filmovertrukket tablet | Oral anvendelse |

| <u>Medlemsstat</u> | <u>Indehaver af markedsførings-tilladelse</u> | <u>Særnavn</u> | <u>Styrke</u> | <u>Lægemiddelform</u> | <u>Indgivelsesvej</u> |
|--------------------|--|----------------|---------------|------------------------|-----------------------|
| | Dohme Tatoiou Street. 18 th Km Athens-Lamia 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 14671Nea Erythrea, Athens Grækenland | Turox | 90 mg | Filmovertrukket tablet | Oral anvendelse |

| <u>Medlemsstat</u> | <u>Indehaver af markedsførings-tilladelse</u> | <u>Særnavn</u> | <u>Styrke</u> | <u>Lægemiddelform</u> | <u>Indgivelsesvej</u> |
|--------------------|---|----------------|---------------|------------------------|-----------------------|
| | Dohme Tatoiou Street. 18 th Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea 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 14671 Nea Erythrea, Athens Grækenland | Turox | 120 mg | Filmovertrukket tablet | Oral anvendelse |
| Island | Merck Sharp & Dohme B.V. Waaderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederlandene | Arcoxia | 60 mg | Filmovertrukket tablet | Oral anvendelse |
| Island | Merck Sharp & Dohme B.V. Waaderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederlandene | Arcoxia | 90 mg | Filmovertrukket tablet | Oral anvendelse |
| Island | Merck Sharp & Dohme B.V. Waaderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederlandene | Arcoxia | 120 mg | Filmovertrukket tablet | Oral anvendelse |
| Irland | Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Det Forenede Kongerige | Arcoxia | 60 mg | Tablet | Oral anvendelse |
| Irland | Merck Sharp & Dohme Ltd | Arcoxia | 90 mg | Tablet | Oral anvendelse |

| <u>Medlemsstat</u> | <u>Indehaver af markedsførings-tilladelse</u> | <u>Særnavn</u> | <u>Styrke</u> | <u>Lægemiddelform</u> | <u>Indgivelsesvej</u> |
|--------------------|--|----------------|---------------|------------------------|-----------------------|
| | Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Det Forenede Kongerige | | | | |
| Irland | Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Det Forenede Kongerige | Arcoxia | 120 mg | Tablet | Oral anvendelse |
| 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 | Algix | 120 mg | Filmovertrukket tablet | Oral anvendelse |

| <u>Medlemsstat</u> | <u>Indehaver af markedsførings-tilladelse</u> | <u>Særnavn</u> | <u>Styrke</u> | <u>Lægemiddelform</u> | <u>Indgivelsesvej</u> |
|--------------------|---|----------------|---------------|------------------------|-----------------------|
| | I-56125 Pisa Italien | | | | |
| Italien | Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Italien | Recoxib | 60 mg | Filmovertrukket tablet | Oral anvendelse |
| 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 |
| Luxembourg | Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bruxelles | Arcoxia | 60 mg | Filmovertrukket tablet | Oral anvendelse |

| <u>Medlemsstat</u> | <u>Indehaver af markedsførings-tilladelse</u> | <u>Særnavn</u> | <u>Styrke</u> | <u>Lægemiddelform</u> | <u>Indgivelsesvej</u> |
|--------------------|---|----------------|---------------|------------------------|-----------------------|
| | BELGIEN | | | | |
| 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 | Ranaxox | 60 mg | Filmovertrukket tablet | Oral anvendelse |
| Luxembourg | Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bruxelles BELGIEN | Ranaxox | 90 mg | Filmovertrukket tablet | Oral anvendelse |
| Luxembourg | Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bruxelles BELGIEN | Ranaxox | 120 mg | Filmovertrukket tablet | Oral anvendelse |
| Nederlandene | Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39 P.O. Box 581 2003 PC Haarlem Netherlands | Arcoxia 60 | 60 mg | Filmovertrukket tablet | Oral anvendelse |
| Nederlandene | Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem | Arcoxia 90 | 90mg | Filmovertrukket tablet | Oral anvendelse |

| <u>Medlemsstat</u> | <u>Indehaver af markedsførings-tilladelse</u> | <u>Særnavn</u> | <u>Styrke</u> | <u>Lægemiddelform</u> | <u>Indgivelsesvej</u> |
|--------------------|---|----------------|---------------|------------------------|-----------------------|
| | Nederlandene | | | | |
| Nederlandene | Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nederlandene | Arcoxia 120 | 120 mg | Filmovertrukket tablet | Oral anvendelse |
| Nederlandene | Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nederlandene | Auxib 60 | 60 mg | Filmovertrukket tablet | Oral anvendelse |
| Nederlandene | Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nederlandene | Auxib 90 | 90 mg | Filmovertrukket tablet | Oral anvendelse |
| Nederlandene | Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nederlandene | Auxib 120 | 120 mg | Filmovertrukket tablet | Oral anvendelse |
| Norway | Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nederlandene | Arcoxia | 60 mg | Filmovertrukket tablet | Oral anvendelse |
| Norge | Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 NL-2003 PC Haarlem Nederlandene | Arcoxia | 90 mg | Filmovertrukket tablet | Oral anvendelse |
| Norge | Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 NL-2003 PC Haarlem Nederlandene | Arcoxia | 120 mg | Filmovertrukket tablet | Oral anvendelse |

| <u>Medlemsstat</u> | <u>Indehaver af markedsførings-tilladelse</u> | <u>Særnavn</u> | <u>Styrke</u> | <u>Lægemiddelform</u> | <u>Indgivelsesvej</u> |
|--------------------|--|----------------|---------------|------------------------|-----------------------|
| 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 BIA-Portela S.A. Av. Da Siderurgia Nacional, 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugal | Exxiv | 60 mg | Filmovertrukket tablet | Oral anvendelse |
| Portugal | Laboratórios BIA-Portela S.A. Av. Da Siderurgia Nacional, 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugal | Exxiv | 90 mg | Filmovertrukket tablet | Oral anvendelse |
| Portugal | Laboratórios BIA-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 - | Turox | 60 mg | Filmovertrukket tablet | Oral anvendelse |

| <u>Medlemsstat</u> | <u>Indehaver af markedsførings-tilladelse</u> | <u>Særnavn</u> | <u>Styrke</u> | <u>Lægemiddelform</u> | <u>Indgivelsesvej</u> |
|--------------------|---|----------------|---------------|------------------------|-----------------------|
| | Porto Salvo 2780-730 Paço D'Arcos Portugal | | | | |
| 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 |
| 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 | Exxiv | 90 mg | Filmovertrukket tablet | Oral anvendelse |

| <u>Medlemsstat</u> | <u>Indehaver af markedsførings-tilladelse</u> | <u>Særnavn</u> | <u>Styrke</u> | <u>Lægemiddelform</u> | <u>Indgivelsesvej</u> |
|--------------------|--|----------------|---------------|------------------------|-----------------------|
| | Spanien | | | | |
| 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 Nederlandene | Arcoxia | 60 mg | Filmovertrukket tablet | Oral anvendelse |
| Sverige | Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nederlandene | Arcoxia | 90 mg | Filmovertrukket tablet | Oral anvendelse |
| Sverige | Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nederlandene | Arcoxia | 120 mg | Filmovertrukket tablet | Oral anvendelse |
| Sverige | Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nederlandene | Turox | 60 mg | Filmovertrukket tablet | Oral anvendelse |
| Sverige | Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nederlandene | Turox | 90 mg | Filmovertrukket tablet | Oral anvendelse |
| Sverige | Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nederlandene | Turox | 120 mg | Filmovertrukket tablet | Oral anvendelse |

| <u>Medlemsstat</u> | <u>Indehaver af markedsførings-tilladelse</u> | <u>Særnavn</u> | <u>Styrke</u> | <u>Lægemiddelform</u> | <u>Indgivelsesvej</u> |
|------------------------|---|----------------|---------------|-----------------------|-----------------------|
| Det Forenede Kongerige | Merck, Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Det Forenede Kongerige | Arcoxia | 60 mg | Tablet | Oral anvendelse |
| Det Forenede Kongerige | Merck, Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Det Forenede Kongerige | Arcoxia | 90 mg | Tablet | Oral anvendelse |
| Det Forenede Kongerige | Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Det Forenede Kongerige | Arcoxia | 120 mg | Tablet | Oral anvendelse |
| Det Forenede Kongerige | Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Det Forenede Kongerige | Auxib | 60 mg | Tablet | Oral anvendelse |
| Det Forenede Kongerige | Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Det Forenede Kongerige | Auxib | 90 mg | Tablet | Oral anvendelse |
| Det Forenede Kongerige | Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Det Forenede Kongerige | Auxib | 120 mg | Tablet | Oral anvendelse |
| Det Forenede Kongerige | Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Det Forenede Kongerige | Exxiv | 60 mg | Tablet | Oral anvendelse |

| <u>Medlemsstat</u> | <u>Indehaver af markedsførings-tilladelse</u> | <u>Særnavn</u> | <u>Styrke</u> | <u>Lægemiddelform</u> | <u>Indgivelsesvej</u> |
|------------------------|--|----------------|---------------|-----------------------|-----------------------|
| Det Forenede Kongerige | Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Det Forenede Kongerige | Exxiv | 90 mg | Tablet | Oral anvendelse |
| Det Forenede Kongerige | Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Det Forenede Kongerige | Exxiv | 120 mg | Tablet | Oral anvendelse |
| Det Forenede Kongerige | Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Det Forenede Kongerige | Turox | 60 mg | Tablet | Oral anvendelse |
| Det Forenede Kongerige | Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Det Forenede Kongerige | Turox | 90 mg | Tablet | Oral anvendelse |
| Det Forenede Kongerige | Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Det Forenede Kongerige | Turox | 120 mg | Tablet | Oral anvendelse |

BILAG II

FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRINGEN AF PRODUKTRESUMEET FREMLAGT AF EMEA

FAGLIGE KONKLUSIONER

SAMLET RESUMÉ AF DEN FAGLIGE VURDERING AF LÆGEMIDLER INDEHOLDENDE CELECOXIB, ETORICOXIB, PARECOXIB, ROFECOXIB OG VALDECOXIB

- INDLEDNING

COX-2 hæmmerne celecoxib, etoricoxib, rofecoxib, parecoxib og valdecoxib udgør en forholdsvis ny gruppe stoffer, hvis fælles farmakologiske virkning er selektiv hæmning af cyclooxygenase-2. COX-2-hæmmere er blevet indført i klinisk praksis til behandling af patienter med kroniske inflammatoriske degenerative sygdomme som reumatoid arthritis og osteoartrose.

Rofecoxib og celecoxib blev først godkendt i EU til disse indikationer, efterfulgt af rofecoxib til behandling af akutte smerter og smerter ved primær dysmenorré. Etoricoxib blev senere i visse EU-medlemsstater godkendt til reumatiske sygdomme, herunder arthritis urica. Valdecoxib er godkendt til reumatiske indikationer og primær dysmenorré og blev godkendt efter, at proceduren for indbragte sager blev indledt. Parecoxib, der er et prodrug til valdecoxib, er godkendt til korttidsbehandling af postoperative smerter ved intravenøs eller intramuskulær anvendelse. Celecoxib blev godkendt i oktober 2003 som lægemiddel til sjældne sygdomme til indikationen (familier adenomatøs polyposis).

COX-2-hæmmere er undersøgt i store kliniske undersøgelser, og der foreligger i dag en omfattende mængde data - toksikologiske, farmakologiske, kliniske og epidemiologiske. Ved den første godkendelse forelå der ikke tilstrækkelige data til dokumentation af den langsigtede gavnlige virkning ved behandling af reumatoid arthritis og osteoarthritis sammenlignet med de sædvanlige NSAIDs. Desuden havde man kun begrænset kendskab til tolerabiliteten af COX-2-hæmmere under normal brug, dvs. uden for de kliniske undersøgelser, ligesom det er tilfældet med alle nye kemiske stoffer, der indføres i bred klinisk praksis. Der er udført store kliniske undersøgelser (VIGOR: rofecoxib versus naproxen, CLASS: celecoxib versus diclofenac eller ibuprofen) med anvendelse af høje doser, og resultaterne er publiceret og omhandler specielt den gastrointestinale tolerabilitet.

I juli 2002 anmodede Frankrig CPMP om at fremsætte en udtalelse i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer, om hvorvidt markedsføringstilladelse for lægemidler indeholdende COX-2-hæmmere (celecoxib, etoricoxib, rofecoxib, valdecoxib og parecoxib) burde opretholdes, ændres, suspenderes eller inddrages, i forbindelse med en revurdering af benefit/risk-forholdet for denne klasse af produkter.

CPMP besluttede på sit møde den 23.-25. juli 2002 at indlede en indbringelsesprocedure i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer, for lægemidler indeholdende celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib og valdecoxib. De udpegede spørgsmål vedrørte den gastrointestinale og kardiovaskulære sikkerhed. I oktober 2002 fremsatte CPMP yderligere spørgsmål vedrørende alvorlige hypersensitivitetsreaktioner (anafylaksi og angioødem) og alvorlige hudreaktioner, herunder Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, erythema multiforme og eksfoliativ dermatitis, hos patienter behandlet med COX-2-hæmmere.

- SPØRGSMÅL VEDRØRENDE VIRKNINGER

Der er blevet påvist effekt af etoricoxib til behandling af reumatoid arthritis eller osteoarthritis og smerte ved arthritis urica. Virkningen var større end af placebo og svarede til virkningen af ikke-selektive NSAIDs (diclofenac, naproxen, ibuprofen) i sammenlignende kliniske undersøgelser med ækvipotent dosering og behandlingsvarighed.

- SPØRSMÅL VEDRØRENDE SIKKERHED

Gastrointestinal toksicitet

De foreliggende oplysninger vedrørende perforationer, ulcerationer eller blødninger (PUB's) tydede på, at der ikke er blevet påvist væsentlige og vedholdende fordele med hensyn til gastrointestinale virkninger af COX-2-hæmmere sammenlignet med konventionelle NSAIDs. De kliniske oplysninger, der blev forelagt specielt for etoricoxib, var forenelige med, at stoffet har fordele sammenlignet med naproxen med hensyn til gastrointestinal påvirkning. Sættet af data for etoricoxib og ibuprofen eller diclofenac var begrænsede med hensyn til gastrointestinal sikkerheden, og konfidensintervallerne var store og gav derfor ikke noget entydigt resultat.

CPMP besluttede, at der for alle COX-2-hæmmere tilføjes en generel udtalelse om patienter med risiko for at udvikle gastrointestinale komplikationer i forbindelse med NSAIDs i produktresuméets afsnit 4.4 "Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen" og 5.1 "Farmakodynamiske egenskaber".

Det vides ikke, om den gastrointestinale toksicitetsprofil af COX-2-hæmmere anvendt sammen med acetylsalicylsyre er ringere end af konventionelle NSAIDs anvendt sammen med acetylsalicylsyre, men ingen vidnesbyrd tyder på, at den skulle være bedre. På grundlag af de nuværende oplysninger om etoricoxib bør produktresuméet ajourføres med tilføjelse af muligheden for større gastrointestinal toksicitet end af COX-2-hæmmere eller acetylsalicylsyre anvendt hver for sig.

I fortsættelse af drøftelserne og ud fra en vurdering af de forelagte oplysninger for de øvrige COX-2-hæmmere besluttede CPMP at ajourføre teksten i afsnit 4.4 "Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen" i produktresuméet om anvendelse af alle COX-2-hæmmere sammen med acetylsalicylsyre.

Kardiovaskulær toksicitet

De foreliggende prækliniske data gav anledning til betænkelighed med hensyn til kardiovaskulær sikkerhed, navnlig myokardieinfarkt (MI), men de opnåede resultater har ofte været modstridende. Forskellen i antithrombocytaktivitet mellem visse COX-1-hæmmende NSAIDs og selektive COX-2-hæmmere kan have klinisk betydning for patienter med risiko for thromboemboliske reaktioner. Databasen om den kliniske sikkerhed af etoricoxib er lille, men der kan anses for at være en klar tendens i retning mod en højere samlet kardiovaskulær risiko i tilknytning til anvendelsen af etoricoxib i sammenligning med naproxen. I modsætning til COX-1-hæmmende NSAIDs har COX-2-hæmmere, herunder etoricoxib, ingen antithrombocytvirkning i terapeutisk dosering. COX-2-hæmmere kan anses for at have lidt større kardiovaskulær risiko end konventionelle NSAIDs. Derfor skal produktresuméet for alle COX-2-hæmmere, herunder etoricoxib, ændres, i afsnit 4.4 "Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen" ved tilføjelse af en advarsel for patienter med tidligere kardiovaskulær sygdom og patienter, som anvender acetylsalicylsyre i lav dosering til forebyggelse af thromboemboliske sygdomme. Da der pågår store undersøgelser af etoricoxibs gastrointestinale tolerabilitet, skal der gennemføres en evaluering, når undersøgelsens resultater foreligger.

Hypersensitivitet og alvorlige hudreaktioner

For etoricoxib har der kunnet iagttages et beskedent antal hudreaktioner eller overfølsomhedsreaktioner i de kliniske undersøgelser og på baggrund af erfaringerne i løbet af det første år af markedsføringen. I lyset af databasens størrelse skal den potentielle forekomst af hud- og overfølsomhedsreaktioner med etoricoxib tages i betragtning.

Der er endvidere indberettet enkeltstående tilfælde af alvorlige kutane reaktioner, dvs. Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse, for de øvrige COX-2-hæmmere, hvorfor disse ikke kan udelukkes for etoricoxib. De absolutte tal for og skøn over hyppigheden antyder, at disse bivirkninger optræder meget sjældent.

For at sikre, at man i klinisk praksis er opmærksom på denne potentielt livstruende bivirkning, besluttede CPMP, at der for samtlige COX-2-hæmmere indsættes en generel redegørelse om hypersensitivitet og alvorlige hudreaktioner i produktresuméets afsnit 4.4 "Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen".

HARMONISERET ORDLYD AF PRODUKTRESUMÉER for alle COX-2-hæmmere

Efter vurderingen af de fremlagte oplysninger om celecoxib, etoricoxib, rofecoxib, valdecoxib og parecoxib vedtog CPMP en harmoniseret ordlyd til indsættelse i produktresuméet for alle COX-2-hæmmere, som er omfattet af den indbragte sag eller omfattet af den faglige vurdering. Ordlyden for etoricoxib er følgende:

Afsnit 4.4 "Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen"

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 NSAIDs: Ældre, som får andre NSAIDs eller acetylsalicylsyre samtidig, eller patienter, der tidligere har haft gastrointestinal sygdom som f.eks. ulcera og gastrointestinal blødning.

Der er en øget risiko for gastrointestinale bivirkninger med etoricoxib, andre COX-2 hæmmere og NSAIDs, når de tages samtidig med acetylsalicylsyre (selv ved lave doser).

På grund af deres manglende virkning på trombocytfunktionen, kan selektive COX-2 hæmmere ikke erstatte acetylsalicylsyre som profylakse for kardiovaskulær thromboembolisk sygdom. Da etoricoxib ikke hæmmer trombocytaggregationen, bør antithrombotisk behandling (f.eks. acetylsalicylsyre) ikke seponeres, og bør, hvis dette er indiceret, overvejes til patienter, der har risiko for eller tidligere har haft kardiovaskulær eller thromboembolisk sygdom eller med kardiovaskulær eller thrombotiske hændelser (tidligere myokardieinfarkt, angina, iskæmisk hjertelidelse, aterosklerotisk hjertesygdom, cerebrovaskulært tilfælde, cerebral iskæmi, koronar bypass kirurgi eller perifær vasculær kirurgi) (se afsnit 4.5 og 5.1).

I forbindelse med brugen af NSAIDs og andre COX-2 (cyclooxygenase-2) hæmmere er der indberettet alvorlige hudreaktioner, inklusiv exfoliativ dermatitis, Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermisk nekrolyse, hvilket ikke kan udelukkes for etorixocib (se afsnit 4.8). Der er indberettet hypersensitivitsreaktioner (anafylakse, angioødem) hos patienter som fik etoricoxib (se afsnit 4.8). Etoricoxib bør seponeres ved det første tegn på hypersensitivitet.

Afsnit 5.1 "Farmakodynamiske egenskaber"

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

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 man mener hovedsagelig har ansvaret for syntesen af prostanoid 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.

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 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.

BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF PRODUKTRESUMEERNE

Ud fra følgende betragtninger:

- Udvalget behandlede sagen, der var indbragt i henhold til artikel 31 i Rådets direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer, for lægemidler indeholdende celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib og valdecoxib.
- Udvalget fandt ikke, at der burde tilføjes nye kontraindikationer i nogen af de pågældende produktresuméer.
- Udvalget konkluderede, at der skulle tilføjes en advarsel om den gastrointestinale sikkerhed af lægemidler indeholdende celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib og valdecoxib, hovedsagelig vedrørende samtidig anvendelse af acetylsalicylsyre.
- Udvalget konkluderede, at der skulle tilføjes en advarsel om den kardiovaskulære sikkerhed af lægemidler indeholdende celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib og valdecoxib, hovedsagelig vedrørende risikoen for myokardieinfarkt.
- Udvalget konkluderede, at der skulle tilføjes/ændres en advarsel om mulige alvorlige hudreaktioner og hypersensitivitetsreaktioner fremkaldt af lægemidler indeholdende celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib og valdecoxib.
- Udvalget fandt som følge heraf, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib og valdecoxib fortsat er gunstigt.

anbefalede CPMP derfor udstedelse eller opretholdelse af ansøgningerne/markedsføringstilladelserne for de i bilag I nævnte lægemidler indeholdende etoricoxib til symptomatisk behandling af osteoarthritis (OA), reumatoid arthritis (RA) og smerter og tegn på inflammation i tilknytning til akut arthritis urica som ændret i overensstemmelse med det reviderede produktresumé, der fremgår af bilag III.

BILAG III
PRODUKTRESUME

BEMÆRK:
DETTE ER DEN SPC, DER VAR BILAG TIL EUROPA-KOMMISSIONENS BESLUTNING
VEDRØRENDE DENNE ARBITRERINGSSAG. TEKSTEN VAR GYLDIG PÅ DET TIDSPUNKT.

EFTER EUROPA-KOMMISSIONENS BESLUTNING VIL DETTE PRODUKTRESUME BLIVE
OPDATERET OM NØDVENDIGT AF MYNDIGHEDERNE I MEDLEMSSTATERNE. DETTE
PRODUKTRESUME REPRÆSENTERER DERFOR IKKE NØDVENDIGVIS DEN GÆLDENDE
TEKST.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

<Handelsnavn (se annex 1)> 60 mg filmovertrukne tabletter/tabletter
<Handelsnavn (se annex 1)> 90 mg filmovertrukne tabletter/tabletter
<Handelsnavn (se annex 1)> 120 mg filmovertrukne tabletter/tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukken tablet/tablet indeholder 60, 90 eller 120 mg etoricoxib.
Hjælpestoffer er anført under afsnit 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet/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), rheumatoid arthritis (RA) samt ved smerter og tegn på inflammation i forbindelse med akut arthritis urica.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

<Handelsnavn> administreres oralt og kan tages med eller uden mad. Virkningen af lægemidlet kan indtræde hurtigere når <Handelsnavn> 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.

Ældre

Justering af dosis er ikke nødvendig til ældre patienter.
afsnitafsnitafsnit

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 etorixocib til patienter med creatininclearance < 30 ml/min. er kontraindiceret (se afsnit 4.3 og 4.4).

Børn

Etorixocib 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).

Aktiv 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. Svær kongestiv hjerteinsufficiens (NYHA III-IV).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Gastrointestinal effekter

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

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

Der er en øget risiko for gastrointestinale bivirkninger med etorixocib, andre COX-2 hæmmere og NSAIDs, når de tages samtidig med acetylsalicylsyre (selv ved lave doser).

Kardiovaskulær effekt

På grund af deres manglende virkning på trombocytfunktionen, kan selektive COX-2 hæmmere ikke erstatte acetylsalicylsyre som profylakse for kardiovaskulær thromboembolisk sygdom. Da etorixocib ikke hæmmer trombocytaggregationen, bør antithrombotisk behandling (f.eks. acetylsalicylsyre) ikke seponeres, og bør, hvis dette er indiceret, overvejes til patienter, der har risiko for eller tidligere har

haft kardiovaskulær eller thromboembolisk sygdom eller med kardiovaskulær eller thrombotiske hændelser (tidligere myokardieinfarkt, angina, iskæmisk hjertelidelse, aterosklerotisk hjertesygdom, cerebrovaskulært tilfælde, cerebral iskæmi, koronar bypass kirurgi eller perifær vasculær kirurgi) (se afsnit 4.5 og 5.1).

Der bør udøves forsigtighed hos patienter, der tidligere har haft iskæmisk hjertelidelse på grund af den oven for nævnte farmakodynamiske profil for COX-2 selektive hæmmere som anført ovenfor. Passende forholdsregler bør tages, og seponering af behandlingen med etoricoxib bør overvejes, hvis der er kliniske tegn på forværring af specifikke kliniske symptomer i disse patienters tilstand.

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 denne respons. 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.

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

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 NSAIDs og andre COX-2 (cyclooxygenase-2) hæmmere er der indberettet alvorlige hudreaktioner, inklusiv exfoliativ dermatitis, Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermisk nekrolyse, hvilket ikke kan udelukkes for etorixocib (se afsnit 4.8). Der er indberettet hypersensitivitetsreaktioner (anafylakse, angioødem) hos patienter som fik etoricoxib (se afsnit 4.8). Etoricoxib bør seponeres ved det første tegn på hypersensitivitet.

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).

Etoricoxib 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).

<HANDELSNAVN> indeholder laktose. 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 angikoagulantia: 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 etoricoxibdosis ændres (se afsnit 4.4).

Diuretika og ACE-hæmmere: NSAID 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-hæmmer og stoffer der hæmmer cyclooxygenasen medføre yderligere reduktion i nyrefunktionen. Dette er sædvanligvis reversibelt. Disse interaktioner bør tages i betragtning hos patienter, som tager etoricoxib samtidig med ACE-hæmmere.

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, 90 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: Administration af etoricoxib 120 mg og et oralt antikonceptionsmiddel indeholdende 35 µg ethinyløstradiol (EØ) og 0,5-1 mg norethindron i 21 dage, enten samtidig eller 12 timer forskudt, øgede steady-state AUC_{0-24h} af EØ med 50-60%; koncentrationer af norethindron øgedes imidlertid ikke til et klinisk relevant niveau. 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).

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_{0-24h} 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 solbutamol og minoxidil).

Etoricoxib effekt på lægemidler der metaboliseres via CYP-isoenzymet: 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 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.

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 engangsdosisplasma-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 etoricoxib 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

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 etoricoxib, 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 (> 1/100, <1/10) Usædvanlig (> 1/1000, <1/100) Sjælden (> 1/10.000, <1/1000) Meget sjælden (<1/10.000) inklusiv isolerede tilfælde]

Infektioner og infestationer

Usædvanlig: Gastroenteritis, øvre luftvejsinfektion, urinvejsinfektion.

Immunsystemet

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

Metabolisme og ernæring:

Usædvanlig: Ændring af appetit, ødemer/væskeretention, vægtøgning.

Psykiatriske forstyrrelser:

Usædvanlig: Angst, depression, nedsat koncentration.

Nervesystemet:

Almindelig: Svimmelhed, hovedpine.

Usædvanlig: Smagsforstyrrelser, søvnløshed, paræstesi/hypæstesi, somnolens.

Øjne:

Usædvanlig: Sløret syn.

Øre- og labyrint forstyrrelser:

Usædvanlig: Tinnitus.

Kardiovaskulære:

Usædvanlig: Kongestiv hjerteinsufficiens, non-specifikke EKG-forandringer.

Meget sjælden: Myokardie-infarkt.

Vaskulære:

Usædvanlig: Flushing, hypertension.

Meget sjælden: Cerebrovaskulære tilfælde.

Respiratoriske, thorakale og mediastinale forstyrrelser:

Usædvanlig: Hoste, dyspnø, epistaxis.

Gastrointestinale:

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

Usædvanlig: Abdominal udspilning, syrerefluks, ændringer i tarmmotilitetsmønster, obstipation, tør mund, gastroduodenal ulcera, colon irritabile, esophagitis, orale ulcera, opkastning.

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

Hud og hudenex:

Usædvanlig: Ekkymoser, ansigtsødem, pruritus, udslæt.

Meget sjælden: Urticaria.

Muskelskeletale, tilstødende vævs- og knogleforstyrrelser:

Usædvanlig: Muskelkramper/spasmer, smerter/stivhed i bevægeapparatet.

Nyre- og urogenitale forstyrrelser:

Usædvanlig: Proteinuri.

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

Generelle sygdomme og administrationsvejs forhold:

Almindelig: Asteni/træthed, influenzalignende symptomer.

Usædvanlig: Brystsmerter.

Undersøgelser:

Almindelig: Øget ALAT/ASAT.

Usædvanlig: Øget serum-carbamid nitrogen, øget creatinin fosfokinase, fald i hæmatokrit, fald i hæmoglobin, hyperkalæmi, fald i leukocytal, fald i thrombocytal, 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 og gulsot; kutane/mucosale bivirkninger og svære hudreaktioner (se afsnit 4.4).

4.9 Overdosering

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

I kliniske undersøgelser resulterede administration af enkelt-doser 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

Terapeutisk klassifikation

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

ATC kode: M 01 AH05

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

I alle kliniske, farmakologiske undersøgelser forårsagede <Handelsnavn>, 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 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.

Forskellen i antitrombocytaktivitet mellem COX-1 hæmmende NSAIDs 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-deriveter) prostacyclin uden at påvirke thromboxan i blodpladerne. Den kliniske betydning af disse fund er endnu ikke klarlagt.

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.

Hos patienter med osteoarthrose (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. Smerterlindring blev observeret så tidligt som 4 timer efter påbegyndelse af behandling.

I undersøgelser specielt designet til at måle indsættelse af etoricoxibeffekt intrådte 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 bivirkning; 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.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Oralt administreret etoricoxib absorberes godt. Den gennemsnitlige 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 ($\text{AUC}_{0-24 \text{ timer}}$) 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 absorptionsgrad eller absorptions hastighed af en etoricoxibdosis på 120 mg. Absorptionsraten påvirkes, 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 $\mu\text{g/ml}$. 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 enkelt dosis 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 **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 stadie i hæmodialyse, var ikke signifikant forskellig fra den hos raske frivillige. Hæmodialysen bidrog i neglignabel grad til eliminiation (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 etoricoxib under amning.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

Tabletterne: Calciumhydrogenfosfat (vandfri), croscarmellose, 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

24 måneder.

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 (enkeldoser) 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

Merck Sharp & Dohme BV
Waarderweg 39, Postboks 581
2003 PC Haarlem
Holland

Repræsentant:

Merck Sharp & Dohme
Smedeland 8
2600 Glostrup

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

60 mg: 33573

90 mg: 33574

120 mg: 33575

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

26. juli 2002

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN