

## **BILAGA I**

**LÄKEMEDLENS NAMN, LÄKEMEDELSFORMER, STYRKOR,  
ADMINISTRERINGSSÄTT, INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR  
FÖRSÄLJNING I MEDLEMSSTATERNA OCH NORGE OCH ISLAND**

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administrerings-sätt</u>
Österrike	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City Strasse 6 A-1220 Wien Österrike	Arcoxia	60 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Österrike	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City Strasse 6 A-1220 Wien Österrike	Arcoxia	90 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Österrike	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City Strasse 6 A-1220 Wien Österrike	Arcoxia	120 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Österrike	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City Strasse 6 A-1220 Wien Österrike	Auxib	60 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Österrike	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City Strasse 6 A-1220 Wien Österrike	Auxib	90 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Österrike	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City Strasse 6 A-1220 Wien Österrike	Auxib	120 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Belgien	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo, 1135 B- 1180 Bruxelles Belgien	Arcoxia	60 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Ansökandes namn</u>	<u>Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administrerings-sätt</u>
Belgien	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo, 1135 B- 1180 Bruxelles Belgien	Arcoxia	90 mg	Filmdragerad tablett		Oral användning
Belgien	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo, 1135 B- 1180 Bruxelles Belgien	Arcoxia	120 mg	Filmdragerad tablett		Oral användning
Belgien	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo, 1135 B- 1180 Bruxelles Belgien	Ranacox	60 mg	Filmdragerad tablett		Oral användning
Belgien	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo, 1135 B- 1180 Bruxelles Belgien	Ranacox	90 mg	Filmdragerad tablett		Oral användning
Belgien	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo, 1135 B- 1180 Bruxelles Belgien	Ranacox	120 mg	Filmdragerad tablett		Oral användning
Danmark	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Nederländerna	Arcoxia	60 mg	Filmdragerad tablett		Oral användning
Danmark	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Nederländerna	Arcoxia	90 mg	Filmdragerad tablett		Oral användning
Danmark	Merck Sharp & Dohme B.V.	Arcoxia	120 mg	Filmdragerad tablett		Oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Ansökandes namn</u>	<u>Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administrerings-sätt</u>
	Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem, Nederländerna					
Finland	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederländerna	Arcoxia	60 mg	Filmdragerad tablett		Oral användning
Finland	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederländerna	Arcoxia	90 mg	Filmdragerad tablett		Oral användning
Finland	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederländerna	Arcoxia	120 mg	Filmdragerad tablett		Oral användning
Finland	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederländerna	Turox	60 mg	Filmdragerad tablett		Oral användning
Finland	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederländerna	Turox	90 mg	Filmdragerad tablett		Oral användning
Finland	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederländerna	Turox	120 mg	Filmdragerad tablett		Oral användning
Grekland	Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic	Arcoxia	60 mg	Filmdragerad tablett		Oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Ansökandes namn</u>	<u>Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administrerings-sätt</u>
	Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme Tatoiou Street. 18th Km Athens-Lamia National Road 14671Nea Erythrea, Athens Grekland					
Grekland	Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme Tatoiou Street. 18th Km Athens-Lamia National Road 14671Nea Erythrea, Athens Grekland	Arcoxia	90 mg	Filmdragerad tablett		Oral användning
Grekland	Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme Tatoiou Street. 18th Km Athens-Lamia National Road 14671Nea Erythrea, Athens Grekland	Arcoxia	120 mg	Filmdragerad tablett		Oral användning
Grekland	Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme Tatoiou Street. 18th Km Athens-Lamia National Road 14671Nea Erythrea, Athens Grekland	Turox	60 mg	Filmdragerad tablett		Oral användning
Grekland	Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic	Turox	90 mg	Filmdragerad tablett		Oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Ansökandes namn</u>	<u>Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administrerings-sätt</u>
	Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme Tatoiou Street. 18th Km Athens-Lamia National Road 14671Nea Erythrea, Athens Grekland					
Grekland	Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme Tatoiou Street. 18th Km Athens-Lamia National Road 14671Nea Erythrea, Athens Grekland	Turox	120 mg	Filmdragerad tablett		Oral användning
Island	Merck Sharp & Dohme B.V., Waaderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederländerna	Arcoxia	60 mg	Filmdragerad tablett		Oral användning
Island	Merck Sharp & Dohme B.V., Waaderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederländerna	Arcoxia	90 mg	Filmdragerad tablett		Oral användning
Island	Merck Sharp & Dohme B.V., Waaderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederländerna	Arcoxia	120 mg	Filmdragerad tablett		Oral användning
Irland	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Förenade Kungariket	Arcoxia	60 mg	tablett		Oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Ansökandes namn</u>	<u>Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administrerings-sätt</u>
Irland	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Förenade Kungariket	Arcoxia	90 mg	tablett		Oral användning
Irland	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Förenade Kungariket	Arcoxia	120 mg	tablett		Oral användning
Italien	Merck Sharp & Dohme Italia S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Italien	Arcoxia	60 mg	Filmdragerad tablett		Oral användning
Italien	Merck Sharp & Dohme Italia S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Italien	Arcoxia	90 mg	Filmdragerad tablett		Oral användning
Italien	Merck Sharp & Dohme Italia S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Italien	Arcoxia	120 mg	Filmdragerad tablett		Oral användning
Italien	Istituto Gentili S.p.A. Via Mazzini, 112 I-56125 Pisa Italien	Algix	60 mg	Filmdragerad tablett		Oral användning
Italien	Istituto Gentili S.p.A. Via Mazzini, 112 I-56100 Pisa	Algix	90mg	Filmdragerad tablett		Oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Ansökandes namn</u>	<u>Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administrerings-sätt</u>
	Italien					
Italien	Istituto Gentili S.p.A. Via Mazzini, 112 I-56125 Pisa Italien	Algix	120 mg	Filmdragerad tablett		Oral användning
Italien	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Italien	Recoxib	60 mg	Filmdragerad tablett		Oral användning
Italien	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Italien	Recoxib	90mg	Filmdragerad tablett		Oral användning
Italien	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Italien	Recoxib	120 mg	Filmdragerad tablett		Oral användning
Italien	Addenda Pharma S.r.l. Viale Shakespeare, 47 00100 Roma Italien	Tauxib	60 mg	Filmdragerad tablett		Oral användning
Italien	Addenda Pharma S.r.l. Viale Shakespeare, 47 00100 Roma Italien	Tauxib	90 mg	Filmdragerad tablett		Oral användning
Italien	Addenda Pharma S.r.l. Viale Shakespeare, 47 00100 Roma Italien	Tauxib	120 mg	Filmdragerad tablett		Oral användning



<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Ansökandes namn</u>	<u>Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administrerings-sätt</u>
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bruxelles Belgien	Arcoxia	60 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bruxelles Belgien	Arcoxia	90 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bruxelles Belgien	Arcoxia	120 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bruxelles Belgien	Ranacox	60 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bruxelles Belgien	Ranacox	90 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bruxelles Belgien	Ranacox	120 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	
Nederländerna	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39 P.O. Box 581 2003 PC Haarlem Netherlands	Arcoxia 60	60 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Ansökandes namn</u>	<u>Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administrerings-sätt</u>
Nederländerna	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nederländerna	Arcoxia 90	90mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	
Nederländerna	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nederländerna	Arcoxia 120	120 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	
Nederländerna	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nederländerna	Auxib 60	60 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	
Nederländerna	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nederländerna	Auxib 90	90 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	
Nederländerna	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nederländerna	Auxib 120	120 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	
Norge	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nederländerna	Arcoxia	60 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	
Norge	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 NL-2003 PC Haarlem Nederländerna	Arcoxia	90 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Ansökandes namn</u>	<u>Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administrerings-sätt</u>
Norge	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 NL-2003 PC Haarlem Nederländerna	Arcoxia	120 mg	Filmdragerad tablett		Oral användning
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	Filmdragerad tablett		Oral användning
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	Filmdragerad tablett		Oral användning
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	Filmdragerad tablett		Oral användning
Portugal	Laboratórios BIA-Portela S.A. Av. Da Siderurgia Nacional, 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugal	Exxiv	60 mg	Filmdragerad tablett		Oral användning
Portugal	Laboratórios BIA-Portela S.A. Av. Da Siderurgia Nacional, 4745-457 S. Mamede do Coronado	Exxiv	90 mg	Filmdragerad tablett		Oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Ansökandes namn</u>	<u>Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administrerings-sätt</u>
	Portugal					
Portugal	Laboratórios BIA-Portela S.A. Av. Da Siderurgia Nacional, 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugal	Exxiv	120 mg	Filmdragerad tablett		Oral användning
Portugal	Farmacox - Companhia Farmacêutica, Lda Quinta da Fonte, Ed. Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo 2780-730 Paço D'Arcos Portugal	Turox	60 mg	Filmdragerad tablett		Oral användning
Portugal	Farmacox - Companhia Farmacêutica, Lda Quinta da Fonte, Ed. Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo 2780-730 Paço D'Arcos Portugal	Turox	90mg	Filmdragerad tablett		Oral användning
Portugal	Farmacox - Companhia Farmacêutica, Lda Quinta da Fonte, Ed. Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo 2780-730 Paço D'Arcos Portugal	Turox	120 mg	Filmdragerad tablett		Oral användning
Spanien	Merck Sharp & Dohme de Espana, S.A. c/ Josefa Valcarcel 38 28027 Madrid Spanien	Arcoxia	60 mg	Filmdragerad tablett		Oral användning
Spanien	Merck Sharp & Dohme de Espana, S.A. c/ Josefa Valcarcel 38 28027 Madrid	Arcoxia	90 mg	Filmdragerad tablett		Oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Ansökandes namn</u>	<u>Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administrerings-sätt</u>
	Spanien					
Spanien	Merck Sharp & Dohme de Espana, S.A. c/ Josefa Valcarcel 38 28027 Madrid Spanien	Arcoxia	120 mg	Filmdragerad tablett		Oral användning
Spanien	Laboratorios Abello c/ Josefa Valcarcel 38 28027 Madrid Spanien	Exxiv	60 mg	Filmdragerad tablett		Oral användning
Spanien	Laboratorios Abello c/ Josefa Valcarcel 38 28027 Madrid Spanien	Exxiv	90 mg	Filmdragerad tablett		Oral användning
Spanien	Laboratorios Abello c/ Josefa Valcarcel 38 28027 Madrid Spanien	Exxiv	120 mg	Filmdragerad tablett		Oral användning
Sverige	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nederländerna	Arcoxia	60 mg	Filmdragerad tablett		Oral användning
Sverige	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nederländerna	Arcoxia	90 mg	Filmdragerad tablett		Oral användning
Sverige	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem	Arcoxia	120 mg	Filmdragerad tablett		Oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Ansökandes namn</u>	<u>Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administrerings-sätt</u>
	Nederländerna					
Sverige	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nederländerna	Turox	60 mg	Filmragerad tablett		Oral användning
Sverige	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nederländerna	Turox	90 mg	Filmragerad tablett		Oral användning
Sverige	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nederländerna	Turox	120 mg	Filmragerad tablett		Oral användning
Förenade Kungariket	Merck, Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Förenade Kungariket	Arcoxia	60 mg	Tablett		Oral användning
Förenade Kungariket	Merck, Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Förenade Kungariket	Arcoxia	90 mg	Tablett		Oral användning
Förenade Kungariket	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Förenade Kungariket	Arcoxia	120 mg	Tablett		Oral användning
Förenade Kungariket	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Förenade Kungariket	Auxib	60 mg	Tablett		Oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Ansökandes namn</u>	<u>Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administrerings-sätt</u>
Förenade Kungariket	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Förenade Kungariket	Auxib	90 mg	Tablett		Oral användning
Förenade Kungariket	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Förenade Kungariket	Auxib	120 mg	Tablett		Oral användning
Förenade Kungariket	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Förenade Kungariket	Exxiv	60 mg	Tablett		Oral användning
Förenade Kungariket	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Förenade Kungariket	Exxiv	90 mg	Tablett		Oral användning
Förenade Kungariket	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Förenade Kungariket	Exxiv	120 mg	Tablett		Oral användning
Förenade Kungariket	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Förenade Kungariket	Turox	60 mg	Tablett		Oral användning
Förenade Kungariket	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Förenade Kungariket	Turox	90 mg	Tablett		Oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Ansökandes namn</u>	<u>Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administrerings-sätt</u>
Förenade Kungariket	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Förenade Kungariket	Turox	120 mg	Tablett		Oral användning



## **BILAGA II**

### **EMEA:S VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄLEN TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉN(ERNA)**

## VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

### ÖVERGRIPANDE SAMMANFATTNING AV DEN VETENSKAPLIGA UTVÄRDERINGEN AV LÄKEMEDEL INNEHÅLLANDE CELECOXIB, ETORICOXIB, PARECOXIB, ROFECOXIB OCH VALDECOXIB

#### - INLEDNING

COX-2-hämmarna celecoxib, etoricoxib, rofecoxib, parecoxib och valdecoxib innehåller en relativt ny grupp substanser vars gemensamma farmakologiska aktivitet är selektiv hämning av cyclooxygenas-2. COX-2-hämmarna har förts in i medicinsk praxis för behandling av patienter med kroniska inflammatoriska degenerativa sjukdomar som reumatoid artrit och osteoartrit.

Rofecoxib och celecoxib godkändes först i EU för dessa indikationer, och därefter godkändes rofecoxib för behandling av akut smärta och smärta till följd av primär dysmenorré. Etoricoxib godkändes senare för reumatiska sjukdomar, inklusive giktartrit, i vissa av EU:s medlemsstater. Valdecoxib är godkänt för de reumatiska indikationerna och primär dysmenorré. Detta godkännande gavs efter det att hänskjutandeförfarandet inletts. Parecoxib, som är en prodrug till valdecoxib, är godkänt för korttidsbehandling av postoperativ smärta, när det ges intravenöst eller intramuskulärt. Celecoxib erhöll ett godkännande i oktober 2003 på en indikation för sällsynta sjukdomar (familjär adenomatös polypos).

COX-2-hämmare har undersökts i stora kliniska studier, och en stor mängd data – toxikologiska, farmakologiska, kliniska och epidemiologiska – finns idag tillgängliga. När substanserna först godkändes förelåg det ej tillräckliga data som visade en nytta vid långtidsbehandling av patienter med reumatoid artrit och osteoartrit jämfört med vanliga NSAID. Dessutom var kunskapen begränsad om tolerabiliteten vid normal användning av COX-2-hämmare, dvs. utanför kliniska studier. Detta är fallet för nästan alla nya kemiska substanser som introduceras inom bredare medicinsk praxis. Stora kliniska prövningar (VIGOR: rofecoxib kontra naproxen, CLASS: celecoxib kontra diklofenak eller ibuprofen) med höga doser har genomförts och publicerats med avseende på detta. Speciell uppmärksamhet har riktats mot gastrointestinal (GI) tolerabilitet.

I juli 2002 begärde Frankrike att CPMP skulle avge ett yttrande enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG i dess senaste lydelse, huruvida godkännandena för försäljning av läkemedel innehållande COX-2-hämmare (celecoxib, etoricoxib, rofecoxib, valdecoxib och parecoxib) skulle bibehållas, ändras, tillfälligt upphävas, eller återkallas, genom en förnyad utvärdering av nytta-risk-profilen för denna produktgrupp.

Vid sitt möte den 23-25 juli 2002 beslöt CPMP att inleda ett hänskjutningsförfarande enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG i dess senaste lydelse för läkemedel innehållande celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib och valdecoxib. De identifierade frågorna avsåg gastrointestinal och kardiovaskulär säkerhet. I oktober 2002 ställde CPMP ytterligare frågor angående allvarliga överkänslighetsreaktioner (anafylaktisk reaktion och angioödem) och allvarliga hudreaktioner, inklusive Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, erythema multiforme och exfoliativ dermatit hos patienter som behandlats med COX-2-hämmare.

#### - EFFEKT

Effekt har bevisats för etoricoxib vid behandling av ledgångsreumatism och osteoartrit och smärta vid giktartrit. Effekten var överlägsen den hos placebo och jämförbar med den hos icke-selektiva NSAID (diklofenak, naproxen, ibuprofen) under jämförbara kliniska förutsättningar, ekvipotent dos och varaktighet för behandlingen.

## - SÄKERHET

### **Gastrointestinal toxicitet**

Tillgängliga data på perforationer, ulcus eller blödningar (PUBs) indikerade att det ej visats en signifikant och stadigvarande gastrointestinal nytta med COX-2-hämmare jämfört med traditionella NSAID. De kliniska data som specifikt tillhandahållits för etoricoxib var förenliga med en gastrointestinal nytta jämfört med naproxen. Data med avseende på den gastrointestinala nyttan för etoricoxib och jämförelsepreparaten ibuprofen eller diklofenak var begränsade och konfidensintervallen breda och därför ej övertygande.

CPMP beslöt att lägga till ett allmänt påpekande i avsnitt 4.4 "Varningar och försiktighetsmått" och 5.1 "Farmakodynamiska egenskaper" i produktresuméerna för alla COX-2-hämmare, avseende patienter som löper risk att utveckla gastrointestinala komplikationer med NSAID.

Det är ej känt huruvida den gastrointestinala toxicitetsprofilen för COX-2-hämmare i kombination med acetylsalicylsyra är sämre än för traditionella NSAID givna tillsammans med acetylsalicylsyra, men det finns inga evidens som antyder att den skulle vara bättre. Baserat på aktuella data för etoricoxib kräver CPMP att produktinformationen skall uppdateras så att den innefattar risken för en ökad gastrointestinal toxicitet jämfört med COX-2-hämmare eller enbart acetylsalicylsyra.

Med återopande av diskussionerna, och med beaktande av utvärderingen av presenterade data för övriga COX-2-hämmare, beslöt CPMP att uppdatera avsnitt 4.4 "Varningar och försiktighetsmått" i produktresumén avseende samtidig användning av alla COX-2-hämmare och acetylsalicylsyra.

### **Kardiovaskulär toxicitet**

Tillgängliga prekliniska data gav upphov till oro angående kardiovaskulär (KV) säkerhet, speciellt vad gäller myokardinfarkt (MI); dock har ofta motsägelsefulla resultat erhållits. Skillnaden i trombocythämmande aktivitet mellan vissa COX-1-hämmande NSAID och COX-2-selektiva hämmare kan ha klinisk betydelse hos patienter med risk för tromboemboliska reaktioner. Databasen för klinisk säkerhet för etoricoxib är liten, men man kan anse att det finns en konsekvent tendens mot en högre övergripande KV-risk förknippad med användningen av etoricoxib jämfört med naproxen. I motsats till COX-1-hämmande NSAID saknar COX-2-hämmare, inklusive etoricoxib, trombocythämmande effekter i terapeutiska doser. Med hänsyn till KV-risken kan det anses att det eventuellt föreligger en smärre säkerhetsmässig nackdel med COX-2-hämmare jämfört med traditionella NSAID. Därför skall produktresumén för alla COX-2-hämmare, inklusive etoricoxib, uppdateras i avsnitt 4.4 "Varningar och försiktighetsmått" genom ett tillägg av en varning för patienter med kardiovaskulär sjukdom i anamnesen eller som behandlas med lågdos-ASA som profylax mot kardiovaskulära tromboemboliska sjukdomar. Eftersom stora studier med etoricoxib av gastrointestinal tolerabilitet, krävs en utvärdering när studieresultaten är klara.

### **Överkänslighetsreaktioner och allvarliga hudreaktioner**

För etoricoxib har ett litet antal hudreaktioner eller överkänslighetsreaktioner rapporterats vid kliniska studier och från erfarenheter under det första året efter lanseringen. Med tanke på databasens omfattning måste den potentiella uppkomsten av hudreaktioner och överkänslighetsreaktioner vid användning av etoricoxib beaktas.

Dessutom har enstaka fall av allvarliga hudbiverkningar, dvs. Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys, rapporterats för de övriga COX-2-hämmarna och kan inte uteslutas för etoricoxib. De absoluta talen och frekvensskattningar tyder på att dessa biverkningar uppträder mycket sällan.

För att säkerställa att dessa potentiellt livshotande biverkningar uppmärksammas i klinisk praxis beslöt CPMP att ett allmänt påpekande rörande överkänslighet och allvarliga hudreaktioner skall föras in i sektion 4.4 "Varningar och försiktighetsmått" i alla produktresuméer för COX-2-hämmare.

## **HARMONISERAD TEXT FÖR PRODUKTRESUMÉER FÖR ALLA COX-2-INHIBITORER**

Med återopande av utvärderingen av tillhandahållna data för celecoxib, etoricoxib, rofecoxib, valdecoxib och parecoxib har CPMP antagit en harmoniserad text som skall infogas i produktresuméerna för alla COX-2-hämmare som berörs av detta hänskjutningsförfarande eller av den vetenskapliga utvärderingen. Texten för etoricoxib har följande lydelse:

#### **Avsnitt 4.4 ”Varningar och försiktighetsmått”**

Övre gastrointestinala komplikationer (perforationer, ulcus eller blödningar (PUBs)), vissa med fatal utgång, har förekommit hos patienter som behandlats med etoricoxib.

Försiktighet bör iaktas vid behandling av patienter som löper stor risk att utveckla gastrointestinala komplikationer med NSAID: äldre patienter, patienter som samtidigt använder någon annan NSAID eller acetylsalicylsyra, och patienter med gastrointestinala sjukdomar såsom ulcerationer och gastrointestinala blödningar i anamnesen.

Risken för gastrointestinala biverkningar ökar när etoricoxib, andra COX-2-hämmare eller NSAID, tas tillsammans med acetylsalicylsyra (även vid låga doser).

Selektiva COX-2-hämmare kan inte ersätta acetylsalicylsyra som profylax mot kardiovaskulära tromboemboliska sjukdomar, eftersom de saknar effekt på trombocytfunktionen. Eftersom etoricoxib inte hämmar trombocyttaggregation bör inte trombocythämmande terapi (t ex acetylsalicylsyra) avbrytas. Vid behov bör sådan behandling övervägas till patienter med risk för kardiovaskulär eller andra trombotisk händelse (hjärtinfarkt, angina, ischemisk hjärtsjukdom, aterosklerotisk hjärtsjukdom, CVA, cerebral ischemi, koronar by-pass-kirurgi eller perifer kärlkirurgi i anamnesen). (Se 4.5 och 5.1).

På grund av den farmakodynamiska profilen hos selektiva COX-2 hämmare bör försiktighet iaktas hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom i anamnesen. Lämpliga åtgärder bör vidtas och avbrytande av behandlingen med etoricoxib bör övervägas om det finns kliniska belägg för försämring av tillståndet av specifika kliniska symptom hos dessa patienter.

Allvarliga hudreaktioner, inklusive exfoliativ dermatit, Steven Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys har rapporterats i samband med användning av NSAID inklusive andra COX-2 (cyklooxygenas-2)-hämmare och kan ej uteslutas för etoricoxib (se 4.8). Överkänslighetsreaktioner (anafylaxi, angioödem) har rapporterats hos patienter som fått etoricoxib (se 4.8). Behandling med etoricoxib bör avbrytas vid första tecken på överkänslighet.

#### **Avsnitt 5.1 ”Farmakodynamiska egenskaper”**

Etoricoxib är en peroral selektiv cyklooxygenas-2(COX-2)-hämmare inom det kliniska dosintervallet.

Cyklooxygenas svarar för bildning av prostaglandiner. Två isoformer, COX-1 och COX-2, har identifierats. COX-2 är den isoform som visats induceras via pro-inflammatoriska stimuli och antas vara primärt involverad i bildningen av prostanoider som framkallar smärta, inflammation och feber. COX-2 är också involverat i ovulation, implantation och slutning av ductus arteriosus, reglering av njurfunktionen och CNS-funktion (feberinduktion, smärtupplevelse och kognitiv funktion). Det kan också ha en roll vid utläkning av ulcus. COX-2 har identifierats i vävnad runt magsår hos människa men dess relevans vid utläkning av ulcus har ej fastställts.

Skillnaden i antitrombotisk aktivitet mellan vissa COX-1-hämmande NSAID och COX-2-selektiva hämmare kan ha klinisk betydelse hos patienter med risk för tromboemboliska händelser. COX-2-hämmare minskar bildningen av systemiskt (och därför möjligtvis endoteliskt) prostacyclin utan att påverka tromboxan i trombocyter. Den kliniska relevansen av dessa fynd har inte fastställts.

### **SKÄL FÖR ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉERNA**

CPMP förordar att ansökningar/godkännande för försäljning beviljas eller bibehålls för läkemedel som innehåller etoricoxib och som anges i bilaga I för symptomlindring vid behandling av osteoartrit, ledgångsreumatism, och den smärta och tecken på inflammation som har samband med giktartrit, ändrad i enlighet med den reviderade produktresumén i bilaga III, med beaktande av följande:

- Kommittén beaktade hänskjutandet enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EC i dess senaste lydelse, för läkemedel innehållande celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib och valdecoxib.
- Kommittén fann att inga ytterligare kontraindikationer skulle läggas till i någon av de berörda produktresuméerna.
- Kommittén drog slutsatsen att en varning skall infogas rörande gastrointestinal säkerhet för läkemedel innehållande celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib och valdecoxib, främst angående kombination med acetylsalicylsyra.
- Kommittén drog slutsatsen att en varning skall infogas rörande kardiovaskulär säkerhet för läkemedel innehållande celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib och valdecoxib, främst angående risken för myokardinfarkt.
- Kommittén drog slutsatsen att en varning skall infogas/modifieras rörande observerade eller möjliga allvarliga hudreaktioner och överkänslighetsreaktioner från läkemedel innehållande celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib och valdecoxib.
- Kommittén fann därför att nytta/risk-balansen för läkemedel innehållande celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib och valdecoxib alltjämt är gynnsam.

**BILAGA III**  
**PRODUKTRESUMÉ**

**ANMÄRKNING:**  
**DENNA PRODUKTRESUMÉ VAR BIFOGAD TILL KOMMISSIONEN BESLUT FÖR**  
**DETTA HÄNSKJUTANDE FÖR SKILJEDOMSFÖRFARANDE.**

**EFTER KOMMISSIONENS BESLUT KOMMER VEDERBÖRANDE MYNDIGHETER I**  
**MEDLEMSLÄNDERNA ATT UPPDATERA PRODUKTINFORMATIONEN SOM**  
**ERFORDERLIGT. DÄRFÖR REPRESENTERAR DENNA PRODUKTRESUME INTE**  
**NÖDVÄNDIGTVIS DEN NUVARANDE TEXTEN.**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

<GIVET NAMN (se Annex 1)> 60 mg filmdragerade tabletter/Tabletter  
<GIVET NAMN (se Annex 1)> 90 mg filmdragerade tabletter/Tabletter  
<GIVET NAMN (se Annex 1)> 120 mg filmdragerade tabletter/Tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett/tablett innehåller 60 mg, 90 mg eller 120 mg etoricoxib.  
Beträffande hjälpämnen, se 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett/tablett.

60 mg tabletter: Gröna, äppelformade, bikonvexa tabletter <märkta '447' på ena sidan och 'MSD' på den andra sidan>.

90 mg tabletter: Vita, äppelformade, bikonvexa tabletter <märkta '454' på ena sidan och 'MSD' på den andra sidan>.

120 mg tabletter: Ljusgröna, äppelformade, bikonvexa tabletter <märkta '541' på ena sidan och 'MSD' på den andra sidan>.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

För symtomatisk lindring av artros, reumatoid artrit (RA) samt smärta och tecken på inflammation i samband med akut giktartrit

### 4.2 Dosering och administreringsätt

<GIVET NAMN> ges peroralt och kan tas med eller utan föda. Tid till effekt kan vara kortare när <GIVET NAMN> ges utan mat. Detta bör beaktas när snabb symtomatisk lindring behövs.

#### *Artros*

Den rekommenderade dosen är 60 mg en gång dagligen.

#### *Reumatoid artrit*

Den rekommenderade dosen är 90 mg en gång dagligen.

#### *Akut giktartrit*

Den rekommenderade dosen är 120 mg en gång dagligen. Etoricoxib 120 mg bör endast användas under perioden med akuta symtom. I kliniska prövningar för akut giktartrit gavs etoricoxib under 8 dagar.

Doser högre än de rekommenderade för varje indikation har antingen inte visat ytterligare effekt eller inte studerats. Därför är den rekommenderade dosen för varje indikation den maximala rekommenderade dosen.

Äldre: Dosjustering är inte nödvändig hos äldre patienter.

*Leverinsufficiens:* Hos patienter med mild leverdysfunktion (Child-Pugh skala 5-6) bör en dos om 60 mg en gång dagligen inte överskridas. Hos patienter med måttlig leverdysfunktion (Child-Pugh skala 7-9) bör den rekommenderade dosen 60 mg **varannan dag** inte överskridas.

Klinisk erfarenhet är begränsad särskilt hos patienter med måttlig leverdysfunktion och försiktighet bör iaktas. Det finns ingen klinisk erfarenhet av patienter med svår leverdysfunktion (Child-Pugh skala  $\geq 10$ ). Därför är användning kontraindicerad hos dessa patienter (se 4.3, 4.4 och 5.2).

*Njurinsufficiens:* Dosjustering är inte nödvändig hos patienter med kreatininclearance  $\geq 30$  ml/min (se 5.2). Användning av etoricoxib hos patienter med kreatininclearance  $< 30$  ml/min är kontraindicerad (se 4.3 och 4.4).

*Användning till barn:* Etoricoxib är kontraindicerat till barn och ungdomar under 16 år.

### **4.3 Kontraindikationer**

Tidigare överkänslighet mot den aktiva substansen eller något av hjälpämnen (se 6.1).

Aktivt ulcus eller aktiv gastrointestinal (GI) blödning.

Patienter som fått bronkospasm, akut rinit, näspolyper, angioneurotiskt ödem, urtikaria eller reaktioner av allergisk typ efter användning av acetylsalicylsyra eller NSAID inklusive COX-2 (cyklooxygenas-2)-hämmare.

Graviditet och amning (se 4.6 och 5.3).

Svår leverdysfunktion (serum albumin  $< 25$  g/l eller Child-Pugh skala  $\geq 10$ ).

Uppskattat renalt kreatininclearance  $< 30$  ml/min.

Barn och ungdomar under 16 år.

Inflammatorisk tarmsjukdom.

Svår kronisk hjärtsvikt (NYHA III-IV).

### **4.4 Varningar och försiktighetsmått**

#### *Gastrointestinala effekter*

Övre gastrointestinala komplikationer (perforationer, ulcus eller blödningar (PUBs)), vissa med fatal utgång, har förekommit hos patienter som behandlats med etoricoxib.

Försiktighet bör iaktas vid behandling av patienter som löper stor risk att utveckla gastrointestinala komplikationer med NSAID: äldre patienter, patienter som samtidigt använder någon annan NSAID eller acetylsalicylsyra, och patienter med gastrointestinala sjukdomar såsom ulcerationer och gastrointestinala blödningar i anamnesen.

Risken för gastrointestinala biverkningar ökar när etoricoxib, andra COX-2-hämmare eller NSAID, tas tillsammans med acetylsalicylsyra (även vid låga doser).

#### *Kardiovaskulära effekter*

Selektiva COX-2-hämmare kan inte ersätta acetylsalicylsyra som profylax mot kardiovaskulära tromboemboliska sjukdomar, eftersom de saknar effekt på trombocytfunktionen. Eftersom etoricoxib inte hämmar trombocytaggregation bör inte trombocythämmande terapi (t ex acetylsalicylsyra) avbrytas. Vid behov bör sådan behandling övervägas till patienter med risk för kardiovaskulär eller andra trombotisk händelse (hjärtinfarkt, angina, ischemisk hjärtsjukdom, aterosklerotisk hjärtsjukdom, CVA, cerebral ischemi, koronar by-pass-kirurgi eller perifer kärlkirurgi i anamnesen). (Se 4.5 och 5.1).



På grund av den farmakodynamiska profilen hos selektiva COX-2 hämmare bör försiktighet iaktas hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom i anamnesen. Lämpliga åtgärder bör vidtas och avbrytande av behandlingen med etoricoxib bör övervägas om det finns kliniska belägg för försämring av tillståndet av specifika kliniska symptom hos dessa patienter.

#### *Renala effekter*

Renala prostaglandiner kan spela en kompensatorisk roll vid upprätthållandet av renal perfusion. Därför kan användning av etoricoxib vid nedsatt renal perfusion orsaka en minskad prostaglandinbildning och sekundärt minskat renalt blodflöde, och därmed försämra njurfunktionen. Patienter som löper störst risk för detta är de med tidigare signifikant försämrade njurfunktion, inkompenenserad hjärtsvikt eller cirros. Kontroll av njurfunktionen hos dessa patienter bör övervägas.

#### *Vätskeretention, ödem och hypertoni*

I likhet med andra läkemedel som hämmar prostaglandinsyntesen, har vätskeretention, ödem och hypertension setts hos patienter som behandlats med etoricoxib. Försiktighet bör iaktas vid behandling av patienter med hjärtsvikt, vänsterkammardysfunktion eller hypertoni i anamnesen, samt hos patienter med ödem av annan orsak i anamnesen. Om kliniska belägg för en försämring av tillståndet hos dessa patienter föreligger bör lämpliga åtgärder vidtas, inklusive avbrytande av behandlingen med etoricoxib.

#### *Hepatiska effekter*

Förhöjda värden av alaninaminotransferas (ALAT) och/eller aspartataminotransferas (ASAT) (cirka tre gånger eller mer över den övre normalgränsen) har rapporterats hos cirka 1% av patienterna som behandlades med 60 och 90 mg etoricoxib dagligen i upp till ett år i kliniska studier.

Patienter med symptom och/eller tecken på leverdysfunktion eller hos vilka ett onormalt leverfunktionsvärde har uppmätts bör kontrolleras. Om tecken på leverinsufficiens uppkommer eller om kvarstående onormala leverfunktionsvärden (tre gånger den övre normalgränsen) uppmätts bör etoricoxib utsättas.

#### *Allmänt*

Lämplig medicinsk övervakning bör upprätthållas när etoricoxib används av äldre samt patienter med njur-, lever- eller hjärtdysfunktion.

Försiktighet bör iaktas när behandling inleds med etoricoxib till patienter med uttalad dehydrering. Det rekommenderas att rehydrera patienterna innan behandling med etoricoxib inleds.

Allvarliga hudreaktioner, inklusive exfoliativ dermatit, Steven Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys har rapporterats i samband med användning av NSAID inklusive andra COX-2 (cyklooxygenas-2)-hämmare och kan ej uteslutas för etoricoxib (se 4.8). Överkänslighetsreaktioner (anafylaxi, angioödem) har rapporterats hos patienter som fått etoricoxib (se 4.8). Behandling med etoricoxib bör avbrytas vid första tecken på överkänslighet.

Etoricoxib kan maskera feber och andra tecken på inflammation.

Försiktighet bör iaktas vid samtidig administrering av etoricoxib och warfarin eller andra orala antikoagulantia (se 4.5).

I likhet med andra läkemedel som hämmar COX-2 cyklooxygenas/prostaglandinsyntesen rekommenderas inte användning av etoricoxib, till kvinnor som önskar bli gravida (se 4.6, 5.1 och 5.3).

<GIVET NAMN> tabletter innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel; galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption..

## 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

### *Farmakodynamiska interaktioner*

*Perorala antikoagulantia:* Hos individer stabiliserade på kronisk warfarinbehandling var tillförsel av 120 mg etoricoxib dagligen förenat med en cirka 13%-ig ökning av protrombintiden International Normalised Ratio (INR). Därför bör patienter som får perorala antikoagulantia kontrolleras noggrant avseende protrombintiden INR, särskilt under de första dagarna då behandling med etoricoxib inleds eller dosen av etoricoxib ändras (se 4.4).

*Diuretika och ACE-hämmare:* NSAID kan reducera effekten av diuretika och andra blodtryckssänkande läkemedel. Hos vissa patienter med försämrad njurfunktion (t ex dehydrerade patienter eller äldre patienter med nedsatt njurfunktion) kan samtidig användning av en ACE-hämmare och medel som hämmar cyklooxygenas orsaka ytterligare vanligtvis reversibel försämring av njurfunktionen. Dessa interaktioner bör övervägas hos patienter som tar etoricoxib samtidigt med ACE-hämmare.

*Acetylsalicylsyra:* I en studie med friska individer, vid steady state, hade 120 mg etoricoxib en gång dagligen ingen effekt på den antitrombotiska effekten av acetylsalicylsyra (81 mg en gång dagligen). Etoricoxib kan användas samtidigt med acetylsalicylsyra i doser som används för kardiovaskulär profylax (acetylsalicylsyra i lågdos). Samtidig användning av acetylsalicylsyra i lågdos med etoricoxib kan dock resultera i en ökad frekvens av GI-ulcerationer eller andra komplikationer jämfört med etoricoxib givet ensamt. Samtidig användning av etoricoxib med acetylsalicylsyradoser *över* de som används vid kardiovaskulär profylax eller med andra NSAID rekommenderas ej. (Se 5.1 och 4.4).

*Ciklosporin och takrolimus:* Trots att denna interaktion inte har studerats med etoricoxib kan samtidig administrering med ciklosporin eller takrolimus och ett NSAID öka den nefrotoxiska effekten av ciklosporin eller takrolimus. Njurfunktionen bör övervakas när etoricoxib kombineras med något av dessa läkemedel.

### *Farmakokinetiska interaktioner*

#### *Effekten av etoricoxib på farmakokinetiken för andra läkemedel*

*Litium:* NSAID minskar den renala utsöndringen av litium och ökar därmed plasmakoncentrationer av litium. Om nödvändigt, övervaka noggrant litiumnivån och justera litiumdoseringen när kombinationen används och vid utsättning av NSAID.

*Metotrexat:* Två studier undersökte effekterna av 60, 90 eller 120 mg etoricoxib givet en gång dagligen i sju dagar till patienter som fick metotrexatdoser om 7,5 till 20 mg en gång i veckan för reumatoid artrit. 60 och 90 mg etoricoxib hade ingen effekt på plasmakoncentrationer av metotrexat eller renalt clearance. I en studie hade 120 mg etoricoxib ingen effekt, men i den andra studien ökade 120 mg etoricoxib plasmakoncentrationerna av metotrexat med 28% och minskade renalt clearance av metotrexat med 13%. Lämplig monitorering av metotrexatrelaterad toxicitet rekommenderas när etoricoxib administreras samtidigt med metotrexat.

*Perorala antikonceptionsmedel:* Administrering av 120 mg etoricoxib tillsammans med ett peroralt antikonceptionsmedel som innehåller 35 µg etinylöstradiol och 0,5 till 1 mg noretindron i 21 dagar, antingen samtidigt eller separerat med 12 timmar, ökade steady state AUC<sub>0-24h</sub> av etinylöstradiol med 50 till 60%; noretindronkoncentrationer ökade dock generellt inte i en kliniskt relevant omfattning. Denna ökning av etinylöstradiolkoncentrationen bör övervägas vid val av ett lämpligt peroralt antikonceptionsmedel för användning tillsammans med etoricoxib. En ökad exponering av etinylestradiol kan öka incidensen av biverkningar associerade med perorala antikonceptionsmedel (t ex venösa tromboemboliska händelser hos kvinnor med risk för detta).

*Prednison/prednisolon:* I läkemedelsinteraktionsstudier hade etoricoxib ingen kliniskt betydelsefull effekt på farmakokinetiken för prednison/prednisolon.

*Digoxin*: 120 mg etoricoxib administrerat till friska frivilliga en gång dagligen i 10 dagar förändrade inte steady state AUC<sub>0-24h</sub> i plasma för digoxin eller den renala eliminationen av digoxin. En liten ökning av digoxin C<sub>max</sub> sågs (cirka 33%). Generellt är denna ökning inte betydelsefull för de flesta patienter. Patienter med hög risk för digoxintoxicitet bör dock monitoreras för detta när etoricoxib och digoxin ges samtidigt.

#### *Effekt av etoricoxib på läkemedel som metaboliseras av sulfotransferaser*

Etoricoxib är en hämmare av human sulfotransferasaktivitet, särskilt SULT1E1 och har visats öka serumkoncentrationer av etinylöstradiol. Då kunskap om effekterna av multipla sulfotransferaser i dagsläget är begränsade och de kliniska konsekvenserna för många läkemedel fortfarande undersöks, kan det vara klokt att iaktta försiktighet när etoricoxib administreras samtidigt med andra läkemedel som primärt metaboliseras av humana sulfotransferaser (t ex peroralt salbutamol och minoxidil).

#### *Effekt av etoricoxib på läkemedel som metaboliseras av CYP-isozymer*

Baserat på *in vitro*-studier förväntas inte etoricoxib hämma cytokrom P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eller 3A4. I en studie på friska försökspersoner förändrade inte administrering av 120 mg etoricoxib dagligen CYP 3A4-aktiviteten i levern utvärderat genom erytromycin utandningstest.

#### *Effekter av andra läkemedel på farmakokinetiken för etoricoxib*

Den huvudsakliga metaboliseringsvägen för etoricoxib är beroende av CYP-zymer. CYP 3A4 tycks bidra till metaboliseringen av etoricoxib *in vivo*. *In vitro*-studier tyder på att CYP 2D6, CYP 2C9, CYP 1A2 och CYP 2C19 kan katalysera den huvudsakliga metaboliska nedbrytningsvägen, men deras kvantitativa roll har inte studerats *in vivo*.

*Ketokonazol*: Ketokonazol, en potent hämmare av CYP 3A4, hade vid dosen 400 mg en gång dagligen i 11 dagar till friska frivilliga inte någon kliniskt betydelsefull effekt på farmakokinetiken av en engångsdos 60 mg etoricoxib (43% ökning av AUC).

*Rifampicin*: Samtidig användning av etoricoxib med rifampicin, en potent inducerare av CYP-zymer, gav en 65%-ig minskning i plasmakoncentrationer av etoricoxib. Denna interaktion kan resultera i återkomst av symtom när etoricoxib ges samtidigt som rifampicin. Trots att denna information kan antyda att dosen av etoricoxib behöver höjas, har högre doser av etoricoxib än de angivna för varje indikation inte studerats kombinerat med rifampicin och rekommenderas därför inte (se 4.2).

*Antacida*: Antacida påverkar inte farmakokinetiken för etoricoxib i kliniskt relevant omfattning.

## **4.6 Gravitet och amning**

### *Graviditet*

Liksom för alla läkemedelssubstanser som hämmar COX-2, rekommenderas inte användning av etoricoxib till kvinnor som önskar bli gravida.

Inga kliniska data från exponerade graviteter föreligger för etoricoxib. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet (se 5.3). Risken hos människa vid graviditet är okänd. Etoricoxib, liksom andra läkemedel som hämmar prostaglandinsyntesen, kan orsaka uterin inertia och prematur slutning av ductus arteriosus under sista trimestern. Etoricoxib är kontraindicerat under graviditet (se 4.3). Om en kvinna blir gravid under behandling, ska etoricoxib sättas ut.

### *Amning*

Det är okänt om etoricoxib utsöndras i bröstmjolk. Etoricoxib utsöndras i mjölken hos diande råttor. Kvinnor som använder etoricoxib ska inte amma (Se 4.3 och 5.3).

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Inga studier avseende effekten av etoricoxib på förmågan att köra bil eller använda maskiner har utförts. Patienter som upplever yrsel, vertigo eller somnolens vid behandling med etoricoxib bör dock avstå från att köra bil eller handha maskiner.

#### **4.8 Biverkningar**

I kliniska studier utvärderades etoricoxib avseende säkerhet hos cirka 4800 individer, inklusive cirka 3400 patienter med artros, RA eller kronisk ländryggsmärta (cirka 600 patienter med artros eller RA behandlades i ett år eller mer).

I kliniska studier var biverkningsprofilen likvärdig hos patienter med artros eller RA som behandlades med etoricoxib ett år eller längre.

I en klinisk studie vid akut giktarttrit behandlades patienter med 120 mg etoricoxib en gång dagligen i åtta dagar. Biverkningsprofilen i denna studie var generellt likvärdig med den rapporterad i de kombinerade studierna på artros, RA och kronisk ländryggsmärta.

Följande biverkningar har rapporterats efter marknadsintroduktion eller observerades med en högre incidens än placebo i kliniska prövningar med patienter med artros, RA eller kronisk ländryggsmärta. Patienterna behandlades med 60 mg eller 90 mg etoricoxib i upp till 12 veckor.

[*Mycket vanlig (>1/10) Vanlig (>1/100, <1/10) Mindre vanlig (>1/1000, <1/100) Sällsynt (>1/10 000, <1/1000) Mycket sällsynt (<1/10 000) inklusive enstaka fall*]

##### *Infektioner och infestationer:*

*Mindre vanlig:* Gastroenterit, övre luftvägsinfektion, urinvägsinfektion.

##### *Immunsystemet:*

*Mycket sällsynt:* Överkänslighetsreaktioner inklusive angioödem, anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner.

##### *Metabolism och nutrition:*

*Mindre vanlig:* Aptitökning eller -minskning, ödem/vätskeretension, viktökning.

##### *Psykiska störningar:*

*Mindre vanlig:* Ängest, depression, nedsatt mental skärpa.

##### *Centrala och perifera nervsystemet:*

*Vanlig:* Yrsel, huvudvärk.

*Mindre vanlig:* Förändring av smakkänsla, insomni, parestesi/hypestesi, somnolens.

##### *Ögon:*

*Mindre vanlig:* Dimsyn.

##### *Öron och balansorgan:*

*Mindre vanlig:* Tinnitus.

##### *Hjärtat:*

*Mindre vanlig:* Hjärtsvikt, ospecifika EKG-förändringar.

*Mycket sällsynt:* Hjärtinfarkt.

##### *Blodkärl:*

*Mindre vanlig:* Vallning, hypertoni.

*Mycket sällsynt:* Cerebrovaskulär incident.

##### *Andningsvägar:*

*Mindre vanlig:* Hosta, dyspné, näsblödning.

*Magtarmkanalen:*

*Vanlig:* Gastrointestinala rubbningar (t ex buksmärta, flatulens, halsbränna), diarré, dyspepsi, epigastrisk obehagskänsla, illamående.

*Mindre vanlig:* Bukspänning, sura uppstötningar, förändrat tarmrörelsemönster, förstoppning, muntorrhet, gastroduodenalt sår, colon irritabile, esofagit, munsår, kräkningar.

*Mycket sällsynt:* Ulcus inklusive gastrointestinal perforation och blödning (främst hos äldre).

*Hud och subkutan vävnad:*

*Mindre vanlig:* Ekkymos, ansiktsödem, pruritus, utslag.

*Mycket sällsynt:* Urtikaria

*Muskulo-skeletala systemet och bindväven:*

*Mindre vanlig:* Muskelkramp/spasm, muskulo-skeletal smärta/stelhet.

*Njurar och urinvägar:*

*Mindre vanlig:* Proteinuri.

*Mycket sällsynt:* njurinsufficiens inklusive njursvikt, vanligtvis reversibel vid avbrytande av behandlingen (se 4.4).

*Allmänna symtom och /eller symptom vid administreringsstället:*

*Vanlig:* Asteni/trötthet, influensaliknande symtom.

*Mindre vanlig:* Bröstsmärta.

*Undersökningarr:*

*Vanlig:* Förhöjt ALAT, förhöjt ASAT.

*Mindre vanlig:* Förhöjt urea i blodet, förhöjt kreatinfosfokinas, sänkt hematokrit, sänkt hemoglobin, hyperkalemi, minskad mängd leukocyter, minskad mängd trombocyter, förhöjt serumkreatinin, förhöjd urinsyra.

Följande allvarliga biverkningar har rapporterats i samband med användning av NSAID och kan inte uteslutas för etoricoxib: nefrotoxicitet inklusive interstitiell nefrit och nefrotiskt syndrom; hepatotoxicitet inklusive leversvikt och gulsot; mukokutana biverkningar och allvarliga hudreaktioner (se 4.4).

## **4.9 Överdoser**

Inga överdoseringar av etoricoxib rapporterades i kliniska prövningar.

Administrering av engångsdoser av etoricoxib upp till 500 mg och multipla doser upp till 150 mg/dag i 21 dagar i kliniska studier resulterade inte i signifikant toxicitet.

Vid överdosering vidtas gängse understödande åtgärder, exempelvis att avlägsna icke absorberat material från det gastrointestinala systemet, vidta klinisk övervakning samt, om nödvändigt, inleda symtomatisk behandling.

Etoricoxib är inte dialyserbart via hemodialys. Det är okänt om etoricoxib är dialyserbart via peritonealdialys.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

*Farmakoterapeutisk grupp: Antiinflammatoriska och antireumatiska medel, icke-steroida medel, coxiber*

ATC-kod: MO1AH05

Etoricoxib är en peroral selektiv cyklooxygenas-2(COX-2)-hämmare inom det kliniska dosintervallet.

Genomgående i kliniska farmakologistudier gav <GIVET NAMN> dosberoende hämning av COX-2 utan hämning av COX-1 vid doser upp till 150 mg dagligen. Etoricoxib hämmade inte gastrisk prostaglandinsyntes och hade ingen effekt på trombocytfunktion.

Cyklooxygenas svarar för bildning av prostaglandiner. Två isoformer, COX-1 och COX-2, har identifierats. COX-2 är den isoform som visats induceras via pro-inflammatoriska stimuli och antas vara primärt involverad i bildningen av prostanoider som framkallar smärta, inflammation och feber. COX-2 är också involverat i ovulation, implantation och slutning av ductus arteriosus, reglering av njurfunktionen och CNS-funktion (feberinduktion, smärtupplevelse och kognitiv funktion). Det kan också ha en roll vid utläkning av ulcus. COX-2 har identifierats i vävnad runt magsår hos människa men dess relevans vid utläkning av ulcus har ej fastställts.

Cirka 3100 patienter behandlades med  $\geq 60$  mg etoricoxib dagligen i 12 veckor eller längre. Någon märkbar skillnad i andelen allvarliga trombotiska kardiovaskulära händelser kunde inte ses mellan patienter som fick  $\geq 60$  mg etoricoxib, placebo eller NSAID exklusive naproxen. Frekvensen av dessa händelser var dock högre hos patienter som fick etoricoxib jämfört med de som fick naproxen 500 mg två gånger dagligen. Skillnaden i antitrombotisk aktivitet mellan vissa COX-1-hämmande NSAID och COX-2-selektiva hämmare kan ha klinisk betydelse hos patienter med risk för tromboemboliska händelser. COX-2-hämmare minskar bildningen av systemiskt (och därför möjligtvis endoteliskt) prostacyclin utan att påverka tromboxan i trombocyter. Den kliniska relevansen av dessa fynd har inte fastställts.

Hos patienter med artros gav 60 mg etoricoxib en gång dagligen signifikanta förbättringar av smärta och patientutvärderingar av sjukdomsstatus. Dessa positiva effekter sågs så tidigt som vid andra behandlingsdagen och varade i upp till 52 veckor.

Hos patienter med reumatoid artrit (RA), gav 90 mg etoricoxib en gång dagligen signifikant lindring av smärta och inflammation samt förbättrad rörlighet. Dessa effekter kvarstod under den 12 veckor långa behandlingsperioden.

Hos patienter med attacker av akut giktartrit lindrade 120 mg etoricoxib en gång dagligen, under en åtta dagars behandlingsperiod, måttlig till extrem ledsmärta och inflammation jämförbart med 50 mg indometacin tre gånger dagligen. Smärtlindring sågs så tidigt som fyra timmar efter påbörjad behandling.

I studier specifikt utformade för att mäta tiden till effekt av etoricoxib, sågs effekt så tidigt som 24 minuter efter dosering.

I två 12-veckors dubbelblinda endoskopistudier var den kumulativa incidensen av gastroduodenala sår signifikant lägre hos patienter behandlade med 120 mg etoricoxib en gång dagligen än hos patienter som behandlades med antingen 500 mg naproxen två gånger dagligen eller 800 mg ibuprofen tre gånger dagligen. Etoricoxib hade en högre incidens av sårbildning jämfört med placebo.

En prespecificerad, kombinerad analys av åtta kliniska studier på cirka 4000 patienter med artros, RA eller kronisk ländryggsmärta utvärderade incidensen för följande endpoints: 1) avbrott på grund av övre GI-symtom; 2) avbrott på grund av någon GI-biverkan; 3) nyinsättning av gastroprotektiva

läkemedel; och 4) nyinsättning av något GI-läkemedel. För dessa endpoints visades en cirka 50%-ig riskreduktion hos patienter behandlade med etoricoxib (60, 90 eller 120 mg dagligen) jämfört med patienter behandlade med 500 mg naproxen två gånger dagligen eller 50 mg diklofenak tre gånger dagligen. Det fanns inga statistiskt signifikanta skillnader mellan etoricoxib och placebo.

## 5.2 Farmakokinetiska uppgifter

### *Absorption*

Peroralt administrerat etoricoxib absorberas väl. Den absoluta biotillgängligheten är cirka 100%. Efter dosering av 120 mg en gång dagligen till steady state hos fastande vuxna sågs den högsta plasmakoncentrationen (geometriskt medelvärde  $C_{\max}=3,6 \mu\text{g/ml}$ ) efter cirka 1 timme ( $T_{\max}$ ). Den geometriska genomsnittliga arean under kurvan ( $AUC_{0-24h}$ ) var  $37,8 \mu\text{g}\cdot\text{timme/ml}$ . Farmakokinetiken för etoricoxib är linjär över det kliniska dosintervall.

Dosering med föda (ett mål med hög fetthalt) hade ingen effekt på omfattningen av absorptionen av etoricoxib efter administrering av en 120 mg dos. Absorptionshastigheten påverkades, vilket resulterade i en 36%-ig minskning av  $C_{\max}$  och en ökning av  $T_{\max}$  med 2 timmar. Dessa data anses inte vara kliniskt signifikanta. I kliniska prövningar gavs etoricoxib utan hänsyn till födointag.

### *Distribution*

Över koncentrationsintervallet 0,05 till  $5 \mu\text{g/ml}$  är cirka 92% av etoricoxib bundet till humant plasmaprotein. Distributionsvolymen vid steady state ( $V_{\text{dss}}$ ) var cirka 120 l hos människa.

Etoricoxib passerar placentan hos råttor och kaniner samt blodhjärnbarriären hos råttor.

### *Metabolism*

Etoricoxib metaboliseras i hög grad med <1% av en dos återfunnen i urinen i form av modersubstansen. Den huvudsakliga metabolismvägen som bildar 6'-hydroximetylderivatet katalyseras av CYP-enzym. CYP 3A4 tycks bidra till metabolismen av etoricoxib *in vivo*. *In vitro*-studier tyder på att CYP 2D6, CYP 2C9, CYP 1A2 och CYP 2C19 kan katalysera den huvudsakliga metaboliska nedbrytningsvägen, men deras kvantitativa roll *in vivo* har inte studerats.

Fem metaboliter har identifierats hos människa. Den huvudsakliga metaboliten är 6'-karboxylsylderivatet av etoricoxib som bildas genom ytterligare oxidering av 6'-hydroximetylderivatet. Dessa huvudsakliga metaboliter visar antingen ingen mätbar effekt eller har bara svag aktivitet som COX-2-hämmare. Inga av dessa metaboliter hämmar COX-1.

### *Elimination*

Efter administrering av en radioaktivt märkt intravenös engångsdos om 25 mg av etoricoxib till friska försökspersoner återfanns 70% av radioaktiviteten i urin och 20% i feces, till största delen som metaboliter. Mindre än 2% återfanns som oförändrat läkemedel.

Elimination av etoricoxib sker närmast uteslutande genom metabolism följt av renal utsöndring. Steady state-koncentrationer av etoricoxib nås inom sju dagar vid administrering av 120 mg en gång dagligen, med ett ackumuleringsratio på cirka 2, motsvarande en ackumuleringshalveringstid på cirka 22 timmar. Plasmaclearance efter en intravenös 25 mg dos uppskattas till cirka 50 ml/min.

### *Speciella patientgrupper*

*Äldre:* Farmakokinetiken hos äldre (65 år eller äldre) är likvärdig den hos unga.

*Kön:* Farmakokinetiken för etoricoxib är likvärdig hos män och kvinnor.

*Leverinsufficiens:* Patienter med mild leverdysfunktion (Child-Pugh skala 5-6) som gavs 60 mg etoricoxib en gång dagligen hade cirka 16% högre genomsnittligt AUC jämfört med friska försökspersoner som fick samma regim. Patienter med måttlig leverdysfunktion (Child-Pugh skala 7-9) som gavs 60 mg etoricoxib **varannan dag** hade likvärdigt genomsnittligt AUC jämfört med friska

individer som fick 60 mg etoricoxib en gång dagligen. Det finns inga kliniska eller farmakokinetiska data avseende patienter med svår leverdysfunktion (Child-Pugh skala  $\geq 10$ ). (Se 4.2 och 4.3).

*Njurinsufficiens:* Farmakokinetiken för en engångsdos av 120 mg etoricoxib hos patienter med måttlig till svår njurinsufficiens och patienter med terminal njursjukdom med hemodialys skilde sig inte signifikant från den hos friska individer. Hemodialys bidrog obetydligt till eliminationen (dialysclearance cirka 50 ml/min). (Se 4.3 och 4.4).

*Barn:* Farmakokinetiken för etoricoxib hos barn (<12 år) har inte studerats.

Farmakokinetiken i en farmakokinetisk studie (n=16) utförd på ungdomar (12 till 17 år) som vägde 40 till 60 kg och gavs 60 mg etoricoxib en gång dagligen samt ungdomar som vägde >60 kg och gavs 90 mg etoricoxib en gång dagligen var likvärdig med farmakokinetiken hos vuxna som gavs 90 mg etoricoxib en gång dagligen. Säkerhet och effekt för etoricoxib hos barn har ej fastställts. (Se 4.2, *Användning till barn*).

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I prekliniska studier har det visats att etoricoxib inte var genotoxiskt. Etoricoxib var inte karcinogent i möss. Råttor utvecklade hepatocellulära och tyroida follikulära celladenom vid daglig dosering i cirka två år av >2 gånger den dagliga dosen (90 mg) för människa baserat på systemisk exponering. Hepatocellulära och tyroida follikulära celladenom hos råttor anses vara en konsekvens av en råttspecifik mekanism relaterad till hepatisk CYP-enzyminduktion. Etoricoxib har inte visats orsaka hepatisk CYP 3A-enzyminduktion hos människa.

Hos råttor ökade den gastrointestinala toxiciteten av etoricoxib med dos och exponeringstid. I den 14 veckor långa toxicitetsstudien orsakade etoricoxib gastrointestinala sår vid doser högre än den humana terapeutiska dosen. I den 53 och 106 veckor långa toxicitetsstudien, sågs gastrointestinala sår också vid exponeringar jämförbara med de som setts hos människa vid terapeutiska doser. Hos hundar sågs renala och gastrointestinala avvikelser vid höga exponeringar.

Etoricoxib var inte teratogent i reproduktionstoxikologiska studier utförda på råttor vid 15 mg/kg/dag (detta motsvarar cirka 1,5 gånger den dagliga dosen (90 mg) för människa baserat på systemisk exponering). Hos kaniner sågs inga behandlingsrelaterade externa eller skeletala fetala missbildningar. En icke-dosrelaterad låg incidens av kardiovaskulära missbildningar sågs hos etoricoxibbehandlade kaniner. Sambandet med behandlingen är inte fastställt. Hos råttor och kaniner sågs inga embryonala/fetala effekter vid systemisk exponering motsvarande eller mindre än de vid den dagliga dosen (90 mg) för människa. Vid exponeringar lika med eller större än 1,5 gånger den humana exponeringen sågs dock en minskning av embryonal/fetal överlevnad (se 4.3 och 4.6).

Etoricoxib utsöndras i mjölken hos diande råttor vid koncentrationer cirka två gånger de i plasma. Exponering av ungar via mjölk från råtthonor som fått etoricoxib under digivning orsakade en minskning av ungarnas kroppsvikt.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

*Kärna:* Vattenfritt kalciumvätefosfat, kroskarmellosnatrium, magnesiumstearat, mikrokristallin cellulosa.

*Tablettdragering:* Karnaubavax, laktosmonohydrat, hypromellos, titandioxid (E171), glyceroltriacetat. Tabletterna à 60 och 120 mg innehåller även indigokarmin (E132) och gul järnoxid (E172).



## **6.2 Blandbarhet**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

2 år

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Burkar: Tillslut förpackningen väl.

Blister: Förvaras i originalförpackningen.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Aluminium/aluminiumblister i förpackningar innehållande 2, 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 98 eller 100 tabletter.

Aluminium/aluminiumblister (endos) i förpackningar om 50 eller 100 tabletter.

Vita runda HDPE-burkar med ett vitt polypropylenlock innehållande 30 eller 90 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Anvisningar för användning och hantering**

Ej relevant.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Merck Sharp & Dohme B.V., Haarlem, Holland

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

60 mg: 18365

90 mg: 18366

120 mg: 18367

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

2002-07-01

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**