

BILAGA I

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

<u>Medlems stat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets 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>Medlems stat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets 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
Tjeckien	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nederländerna	Arcoxia	60 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning

<u>Medlems stat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administrerings-sätt</u>
Tjeckien	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nederländerna	Arcoxia	90 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Tjeckien	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nederländerna	Arcoxia	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. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem, Nederländerna	Arcoxia	120 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Estland	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Estland	Arcoxia	60 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Estland	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Estland	Arcoxia	90 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning

<u>Medlems stat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administrerings-sätt</u>
Estland	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Estland	Arcoxia	120 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
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

<u>Medlems stat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administrerings-sätt</u>
Tyskland	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Tyskland	Etoricoxib MSD	120 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Tyskland	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Tyskland	Etoricoxib MSD	90 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Tyskland	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Tyskland	Etoricoxib MSD	60 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Tyskland	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Tyskland	Auxib	120 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Tyskland	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Tyskland	Auxib	90 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Tyskland	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Tyskland	Auxib	60 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Tyskland	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Tyskland	Arcoxia	120 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning

<u>Medlems stat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administrerings-sätt</u>
Tyskland	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Tyskland	Arcoxia	90 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Tyskland	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Tyskland	Arcoxia	60 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Grekland	Vianex S.A. Tatoiou Street 18 Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Athens Grekland	Arcoxia	60 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Grekland	Vianex S.A. Tatoiou Street 18 Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Athens Grekland	Arcoxia	90 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Grekland	Vianex S.A. Tatoiou Street 18 Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Athens Grekland	Arcoxia	120 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Grekland	<u>Vianex S.A.</u> <u>Tatoiou Street 18 Km</u> <u>Athens-Lamia National Road</u> <u>14671 Nea Erythrea</u>	Turox	60 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning

<u>Medlems stat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administrerings-sätt</u>
	Athens Grekland				
Grekland	Vianex S.A. Tatoiou Street 18 Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Athens Grekland	Turox	90 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Grekland	Vianex S.A. Tatoiou Street 18 Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Athens Grekland	Turox	120 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Ungern	MSD Hungary Ltd. Alkotás utca 50 H-1123 Budapest Ungern	Arcoxia	60 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Ungern	MSD Hungary Ltd. Alkotás utca 50 H-1123 Budapest Ungern	Arcoxia	90 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Ungern	MSD Hungary Ltd. Alkotás utca 50 H-1123 Budapest Ungern	Arcoxia	120 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Island	Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem	Arcoxia	60 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning

<u>Medlems stat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administrerings-sätt</u>
	Nederländerna				
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
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

<u>Medlems stat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administrerings-sätt</u>
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 Italien	Algix	90mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
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

<u>Medlems stat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administrerings-sätt</u>
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
Lettland	SIA "Merck Sharp & Dohme Latvija" Skanstes iela 13 LV-1013 Riga Lettland	Arcoxia	60 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Lettland	SIA "Merck Sharp & Dohme Latvija" Skanstes iela 13 LV-1013 Riga Lettland	Arcoxia	90 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Lettland	SIA "Merck Sharp & Dohme Latvija" Skanstes iela 13 LV-1013 Riga Lettland	Arcoxia	120mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Litauen	Merck Sharp & Dohme UAB, Lithuania Gelezinio Vilko 18A 01112 Vilnius Litauen	Aroxia	60 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning

<u>Medlems stat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administrerings-sätt</u>
Litauen	Merck Sharp & Dohme UAB, Lithuania Gelezinio Vilko 18A 01112 Vilnius Litauen	Aroxia	90 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Litauen	Merck Sharp & Dohme UAB, Lithuania Gelezinio Vilko Arox18A 01112 Vilnius Litauen	Arcoxia	120 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
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

<u>Medlems stat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets 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	Ranacox	120 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Malta	Merck Sharp & Dohme Limited Hertfordshire Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Förenade Kungariket	Arcoxia	60mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Malta	Merck Sharp & Dohme Limited Hertfordshire Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Förenade Kungariket	Arcoxia	90mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Malta	Merck Sharp & Dohme Limited Hertfordshire Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Förenade Kungariket	Arcoxia	120mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Nederländerna	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 P.O. Box 581 2003 PC Haarlem Netherlands	Arcoxia 60	60 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
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	Arcoxia 120	120 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning

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

<u>Medlems stat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administrerings-sätt</u>
Polen	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Puławska 303 02-785 Warszawa Polen	Arcoxia	60 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Polen	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Puławska 303 02-785 Warszawa Polen	Arcoxia	90 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Polen	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Puławska 303 02-785 Warszawa Polen	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 BIAL-Portela S.A. Av. Da Siderurgia Nacional, 4745- 457 S. Mamede do Coronado	Exxiv	60 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning

<u>Medlems stat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administrerings-sätt</u>
	Portugal				
Portugal	Laboratórios BIAL-Portela S.A. Av. Da Siderurgia Nacional, 4745- 457 S. Mamede do Coronado Portugal	Exxiv	90 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Portugal	Laboratórios BIAL-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
Slovakien	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nederländerna	Arcoxia	60 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning

<u>Medlems stat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administrerings-sätt</u>
Slovakien	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nederländerna	Arcoxia	90 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Slovakien	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nederländerna	Arcoxia	120 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Slovenien	Merck sharp & Dohme Ltd. Šmartinska cesta 140 SI-1000 Ljubljana Slovenien	Arcoxia	60 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Slovenien	Merck sharp & Dohme Ltd. Šmartinska cesta 140 SI-1000 Ljubljana Slovenien	Arcoxia	90 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Slovenien	Merck sharp & Dohme Ltd. Šmartinska cesta 140 SI-1000 Ljubljana Slovenien	Arcoxia	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	Arcoxia	90 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning

<u>Medlems stat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administrerings-sätt</u>
	28027 Madrid 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	Arcoxia	120 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning

<u>Medlems stat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administrerings-sätt</u>
	2003 PC Haarlem Nederländerna				
Sverige	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nederländerna	Turox	60 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Sverige	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nederländerna	Turox	90 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Sverige	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nederländerna	Turox	120 mg	Filmdragerad 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	Auxib	60 mg	Tablett	Oral användning

<u>Medlems stat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administrerings-sätt</u>
	Förenade Kungariket				
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>Medlems stat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets 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

**VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL FÖR ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉN,
FRAMLAGDA AV EMEA**

SKÄL FÖR ÄNDRINGEN AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

I september 2004 informerade innehavaren av godkännande för försäljning av rofecoxib (en selektiv COX-2-hämmare) EMEA om att det framkommit uppgifter om risk för trombotiska kardiovaskulära händelser från nya kliniska prövningsdata (APPROVe) avseende rofecoxib. Dessa uppgifter ledde till att innehavaren av godkännandet för försäljning drog in Vioxx (rofecoxib) från marknaden i hela världen den 30 september 2004 och att man ifrågasatte den kardiovaskulära säkerheten hos andra COX-2-hämmare.

Med anledning av diskussioner vid CHMP:s plenarmöte i oktober 2004 rekommenderade Europeiska kommissionen att denna folkhälsofråga om samtliga aspekter av kardiovaskulär säkerhet inklusive trombotiska- och kardiorenila händelser faller under de hänskjutna gemenskapsärendena i artikel 31 i direktiv 2001/83/EG, i dess senaste lydelse, om ej centralt godkända läkemedel som innehåller celecoxib, etoricoxib och lumiracoxib och som granskas enligt artikel 18 i rådets förordning (EEG) nr 2309/93, i dess senaste lydelse, om centralt godkända produkter som innehåller celecoxib (Onsenal), parecoxib (Dynastat/Rayzon) och valdecoxib (Bextra/Valdyn). Förfarandena inleddes i november 2004.

Frågan om kardiovaskulär säkerhet diskuterades vid CHMP:s möte i februari 2005. CHMP beslöt att det behövdes en brådskande begränsningsåtgärd avseende kardiovaskulär säkerhet för att införa nya kontraindikationer samt skärpa varningstexten och informationen om biverkningar i produktresumén. Den brådskande begränsningsåtgärden inleddes den 16 februari 2005 och avslutades den 17 februari 2005.

Den 7 april 2005 uppmanade FDA (Food and Drug Administration) och EMEA Pfizer att frivilligt ta bort Bextra (valdecoxib) från marknaden. Pfizer gick med på att tillsvidare upphöra med försäljning och marknadsföring av Bextra i hela världen i avvaktan på vidare diskussioner om det ofördelaktiga nytta/riskförhållandet till följd av uppgifter om allvarliga hudreaktioner.

Under en utfrågning den 20 april 2005 presenterade Pfizer data om allvarliga hudreaktioner av valdecoxib.

På begäran av Europeiska kommissionen utökades omfattningen av den pågående granskningen av läkemedelsgruppen till att omfatta bedömning av allvarliga hudreaktioner i tillägg till de kardiovaskulära säkerhetsaspekterna.

Mellan november 2004 och juni 2005 (den 18 januari och den 15 februari 2005) lämnade innehavaren av godkännandet för försäljning muntliga förklaringar till CHMP beträffande etoricoxib och kardiovaskulära säkerhetsaspekter samt säkerhetsaspekter rörande hudpåverkan.

Den 23 juni 2005 konkluderade CHMP att:

- Med anledning av bedömningen av:
 - den nya information om rofecoxib som presenterats i den kliniska studien APPROVe, som visade på risk för trombotiska kardiovaskulära händelser,
 - uppgifterna om celecoxib i APC-studien, som tydde på en dosrelaterad riskökning för allvarliga kardiovaskulära händelser,
 - uppgifterna om valdecoxib och parecoxib i studierna CABG (Coronary Artery Bypass Graft) och CABG II, som visade på fler allvarliga kardiovaskulära trombotiska händelser i parecoxib/valdecoxib behandlingsgruppen jämfört med den patientgrupp som fick placebo,
 - uppgifterna om etoricoxib i EDGE-studien och poolade analyser av andra kliniska studier som tydde på ett samband med högre trombosrisk jämfört med naproxen,
 - uppgifterna från lumiracoxib-studien Target, som tydde på en liten ökning av trombotiska händelser (särskilt hjärtinfarkt) jämfört med naproxen,

alla tillgängliga uppgifter visar på en ökad risk för kardiovaskulära biverkningar för läkemedelsgruppen COX-2-hämmare och kommittén kom fram till att det finns ett samband mellan behandlingstid och dos för läkemedlet och sannolikheten att drabbas av en kardiovaskulär reaktion.

▪ Med anledning av bedömningen av uppgifterna om allvarliga hudreaktioner är etoricoxib förenad med en förhållandevis låg förekomst av allvarliga hudreaktioner. De nuvarande uppskattningarna grundas dock på begränsade uppgifter och det går inte att fastställa graden av underrapportering.

CHMP bekräftade de ändringar i produktinformationen, vilka redan införts i samband med en typ-II-variation som godkändes i maj 2005 efter den brådskande begränsningsåtgärden i februari och krävde ytterligare ändringar.

Nedan ges en sammanfattning av de ändringar i produktinformationen som har samband med kardiovaskulära händelser:

- Ett tillägg om att beslut om att ordinera en selektiv COX-2 hämmare skall baseras på en bedömning av den enskilde patientens samtliga riskfaktorer.
- Ett tillägg om att förskrivande läkare skall använda den lägsta effektiva dosen under kortast möjliga period och att behovet av smärtlindring skall omprövas ofta.
- Tillägg av kontraindikationerna *Etablerad ischemisk hjärtsjukdom och/eller cerebrovaskulär sjukdom och perifer kärlsjukdom.*
- Ett tillägg av en varning om att kliniska studier tyder på att selektiva Cox-2-hämmare kan vara förenade med risk för trombotiska incidenter (särskilt hjärtinfarkt och slaganfall) i jämförelse med placebo och vissa NSAID.
- Tillägg av en varning för patienter med riskfaktorer för hjärtsjukdomar, såsom hypertoni, hyperlipidemi (höga kolesterolnivåer), diabetes och rökning.
- Tillägg av en varning till förskrivande läkare att överväga att avbryta behandlingen om patientens tillstånd försämras under behandlingen vad gäller någon av de angivna händelserna.
- Ett tillägg av en varning till förskrivande läkare rörande hypertoni och övervakning av blodtryck under behandling med etoricoxib. Om blodtrycket ökar markant bör alternativ behandling övervägas.
- Ett tillägg av en varning för förskrivande läkare att vara försiktiga när de skriver ut NSAID tillsammans med ACE-hämmare eller angiotensin-II-receptorantagonister.

Nedan ges en sammanfattning av de ändringar i produktinformationen som har samband med SCAR:

- Tillägg av en varning om att de flesta hudreaktionerna debuterar under den första månaden av behandlingen.
- Tillägg av en varning för patienter med någon form av läkemedelsallergi i anamnesen.
- En starkare varning för att understryka att det förekommit allvarliga hudreaktioner med dödlig utgång vid behandling med Cox-2-hämmare.
- Ett tillägg av en mer ingående beskrivning av de första tecknen på hudreaktioner som innebär att behandlingen skall avbrytas.

SKÄL FÖR ÄNDRINGEN AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

CHMP

- anser att nytta/riskförhållandet för läkemedel som innehåller etoricoxib vid de godkända indikationerna fortfarande är positivt och godkännandet för försäljning skall bibehållas i enlighet med de reviderade produktresuméerna (se bilaga III till CHMP:s yttrande),
- har beslutat att den kardiovaskulära säkerheten och de allvarliga hudreaktionerna skall övervakas och bedömas kontinuerligt och noggrant,
- har rekommenderat uppföljande åtgärder för att utreda säkerheten hos etoricoxib ytterligare

BILAGA III
PRODUKTRESUMÉ

Anmärkning. Denna produktresumé var bilagd till kommissionens beslut för detta hänskjutande enligt artikel 31 för etoricoxib innehållande läkemedel. Texten var giltig vid detta tillfälle.

Efter kommissionens beslut kommer vederbörande myndigheter i medlemsländerna att uppdatera produktinformationen som erfordrigt. Därför representerar denna produktresumé inte nödvändigtvis den nuvarande texten.

1 LÄKEMEDLETS NAMN

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

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

3 LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

60 mg tabletter: Gröna, äppelformade, bikonvexa tabletter märkta '447' på ena sidan och "ARCOXIA 60" på den andra sidan.

90 mg tabletter: Vita, äppelformade, bikonvexa tabletter märkta '454' på ena sidan och "ARCOXIA 90" på den andra sidan.

120 mg tabletter: Ljusgröna, äppelformade, bikonvexa tabletter märkta '541' på ena sidan och "ARCOXIA 120" 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.

Beslut om att förskriva en selektiv COX-2-hämmare ska baseras på en individuell bedömning av patientens samtliga riskfaktorer (se avsnitt 4.3, 4.4).

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.

Dosen vid artros bör ej överstiga 60 mg dagligen.
Dosen vid reumatoid artrit bör ej överstiga 90 mg dagligen.
Dosen vid akut gikt bör ej överstiga 120 mg dagligen, begränsat till maximalt 8 dagars behandling.

Eftersom de kardiovaskulära riskerna med etoricoxib kan öka med dos och behandlingstid, bör kortast möjliga behandlingstid eftersträvas och lägsta effektiva dygnsdos användas. Patientens behov av symtomlindring bör, liksom terapivaret, utvärderas regelbundet, speciellt hos patienter med artros (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.8 och 5.1).

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 ≥ 10). Därför är användning kontraindicerad hos dessa patienter (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

Njurinsufficiens: Dosjustering är inte nödvändig hos patienter med kreatininclearance ≥ 30 ml/min (se avsnitt 5.2). Användning av etoricoxib hos patienter med kreatininclearance < 30 ml/min är kontraindicerad (se avsnitt 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 avsnitt 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 avsnitt 4.6 och 5.3).

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

Uppskattat renalt kreatininclearance < 30 ml/min.

Barn och ungdomar under 16 år.

Inflammatorisk tarmsjukdom.

Kronisk hjärtsvikt (NYHA II-IV).

Patienter med hypertoni vars blodtryck ej är adekvat kontrollerat.

Etablerad ischemisk hjärtsjukdom, perifer kärlsjukdom och/eller cerebrovaskulär sjukdom.

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 iakttas 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 (gastrointestinala ulcerationer eller andra gastrointestinala komplikationer) ökar ytterligare när etoricoxib tas tillsammans med acetylsalicylsyra (även vid låga doser). Kliniska långtidsstudier har inte visat någon signifikant skillnad vad gäller gastrointestinal säkerhet mellan selektiva COX-2-hämmare + acetylsalicylsyra jämfört med NSAID + acetylsalicylsyra (se avsnitt 5.1).

Kardiovaskulära effekter

Kliniska studier antyder att läkemedelsklassen selektiva COX-2-hämmare kan förknippas med en risk för trombotiska händelser (framför allt hjärtinfarkt och stroke), jämfört med placebo och vissa NSAID. Då de kardiovaskulära riskerna med etoricoxib kan öka med dos och behandlingstid, bör kortast möjliga behandlingstid samt den lägsta effektiva dagliga dosen användas. Patientens behov av symtomatisk lindring samt terapisvar bör utvärderas regelbundet, speciellt hos patienter med artros (se avsnitt 4.2, 4.3, 4.8 och 5.1).

Patienter med betydande riskfaktorer för kardiovaskulära händelser (t ex hypertoni, hyperlipidemi, diabetes mellitus, rökning) bör endast behandlas med etoricoxib efter noggrant övervägande (se avsnitt 5.1)

Selektiva COX-2-hämmare kan inte ersätta acetylsalicylsyra som profylax mot kardiovaskulära tromboemboliska sjukdomar, eftersom de saknar trombocyttaggregationshämmande effekt. Trombocyttaggregationshämmande behandling skall därför inte avbrytas (se avsnitt 4.5 och 5.1).

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 försämrad 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 iakttas 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.

Etoricoxib kan, speciellt vid höga doser, förknippas med mer frekvent och allvarlig hypertoni än vissa andra NSAID och selektiva COX-2-hämmare. Blodtrycket bör därför övervakas särskilt noggrant under behandling med etoricoxib. Om en betydande ökning av blodtrycket sker bör alternativ behandling övervägas.

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 symtom 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) uppmäts bör etoricoxib utsättas.

Allmänt

Om patientens tillstånd försämras under pågående behandling vad gäller någon av ovan nämnda händelser, skall lämpliga åtgärder vidtas och avbrytande av behandling med etoricoxib bör övervägas. Lämplig medicinsk övervakning bör upprätthållas när etoricoxib används av äldre samt patienter med njur-, lever- eller hjärtdysfunktion.

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

Allvarliga hudreaktioner, i vissa fall med fatal utgång, inklusive exfoliativ dermatit, Steven-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys har rapporterats i mycket sällsynta fall i samband med användning av NSAID och vissa selektiva COX-2-hämmare under uppföljning efter lansering (se avsnitt 4.8). Risken för dessa reaktioner förefaller vara störst i början av behandlingen. Reaktionerna debuterar i de flesta fall under den första behandlingsmånaden. Allvarliga överkänslighetsreaktioner (såsom anafylaxi och angioödem) har rapporterats hos patienter som fått etoricoxib (se avsnitt 4.8). Vissa selektiva COX-2-hämmare har förknippats med en ökad risk för hudreaktioner hos patienter med läkemedelsinducerad allergi i anamnesen. Behandling med etoricoxib, bör avbrytas vid första tecken på uppkomst av hudutslag, slemhinneskada eller något annat tecken på överkänslighet.

Etoricoxib kan maskera feber och andra tecken på inflammation.

Försiktighet bör iakttas vid samtidig administrering av etoricoxib och warfarin eller andra orala antikoagulantia (se avsnitt 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 avsnitt 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 avsnitt 4.4).

Diuretika, angiotensin II-receptor antagonister 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 eller angiotensin II-receptor antagonist och medel som hämmar cyklooxygenas orsaka ytterligare försämring av njurfunktionen, möjligen även akut njursvikt, som vanligtvis är reversibel. Dessa interaktioner bör övervägas hos patienter som tar etoricoxib samtidigt med ACE-hämmare eller angiotensin II-receptor antagonister. Kombinationen ska därför ges med försiktighet, särskilt till äldre. Patienten ska vara väl hydrerad och monitorering av njurfunktionen efter insättning av samtidig behandling, samt regelbundet därefter, bör övervägas.

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 avsnitt 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 60 mg etoricoxib tillsammans med ett peroralt antikonceptionsmedel innehållande 35 µg etinylöstradiol och 0,5 till 1 mg noretindron i 21 dagar, ökade steady-state AUC_{0-24h} av etinylöstradiol med 37 %. 120 mg etoricoxib givet tillsammans med samma perorala antikonceptionsmedel samtidigt eller med 12 timmars mellanrum, ökade steady-state AUC_{0-24h} av etinylöstradiol med 50 till 60 %. 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).

Hormonell substitutionsbehandling: Administrering av 120 mg etoricoxib tillsammans med hormonell substitutionsbehandling bestående av konjugerade östrogener (0,625 mg Premarina) under 28 dagar ökade genomsnittligt steady state AUC_{0-24h} för okonjugerat östron (41 %), ekvilin (76 %) och 17- β -östradiol (22 %). Effekten av rekommenderad dos av etoricoxib (60 och 90 mg) vid långtidsbruk har ej studerats. Effekten av 120 mg etoricoxib på exponeringen (AUC_{0-24h}) för dessa östrogena beståndsdelar av Premarina var mindre än hälften av den som sågs när Premarina administrerades ensamt och dosen ökades från 0,625 till 1,25 mg. Den kliniska signifikansen av dessa öknings är okänd och högre doser av Premarina studerades ej i kombination med etoricoxib. Dessa öknings av östrogenkoncentrationen bör övervägas vid val av post-menopausal hormonbehandling för användning tillsammans med etoricoxib eftersom ökningen i östrogenexponering kan öka risken för biverkningar som förknippas med hormonell substitutionsbehandling.

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_{0-24h} i plasma för digoxin eller den renala eliminationen av digoxin. En liten ökning av digoxin C_{max} 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-isoenzymer

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-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 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-enzym, gav en 65 %-ig minskning i plasmakoncentrationer av etoricoxib. Denna interaktion kan resultera i återkomst av symptom 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 avsnitt 4.2).

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

4.6 Graviditet 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 avsnitt 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 avsnitt 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 avsnitt 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:

Vanlig: Ödem/vätskeretension.

Mindre vanlig: Aptitökning eller -minskning viktökning.

Psykiska störningar:

Mindre vanlig: Ängest, depression, nedsatt mental skärpa.

Mycket sällsynt: Förvirring, hallucinationer.

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, hjärtinfarkt*.

Blodkär:

Vanlig: Hypertoni.

Mindre vanlig: Vallning, cerebrovaskulär händelse*.

Mycket sällsynt: Hypertensiv kris.

* I analyser av placebokontrollerade och aktivt kontrollerade kliniska långtidsstudier har selektiva COX-2-hämmare förknippats med en ökad risk för allvarliga arteriella trombotiska händelser, inklusive hjärtinfarkt och stroke. Den absoluta riskökningen för sådana händelser överstiger troligen inte 1% per år enligt tillgängliga data (mindre vanlig).

Andningsvägar:

Mindre vanlig: Hosta, dyspné, näsblödning.

Mycket sällsynt: Bronkospasm.

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).

Lever och gallvägar:

Mycket sällsynt: Hepatit.

Hud och subkutan vävnad:

Mindre vanlig: Ekkymos, ansiktsödem, pruritus, utslag.

Mycket sällsynt: Urtikaria, Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys.

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 avsnitt 4.4).

Allmänna symtom och /eller symptom vid administreringsstället:

Vanlig: Asteni/trötthet, influensaliknande symtom.

Mindre vanlig: Bröstmärta.

Undersökningar:

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, gulsot och pankreatit.

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 understödjande åtgärder, exempelvis att avlägsna icke absorberat material från det gastrointestinala systemet, vidta klinisk övervakning samt, om nödvändigt, inleda symptomatisk 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: MO1 AH05

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

Genomgående i kliniska farmakologistudier gav etoricoxib 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 ≥ 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 ≥ 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.

I en studie omfattande ungefär 7100 patienter med artros jämfördes den gastrointestinala tolerabiliteten av etoricoxib 90 mg (1,5 gånger den rekommenderade dosen vid artros) med diklofenak 150 mg under en behandlingsperiod om 11 månader (mediantid). Användning av gastroprotektiva läkemedel och acetylsalicylsyra i lågdos tilläts i studien. Säkerhetsdata avseende gastrointestinala och kardiovaskulära effekter sammanfattas nedan.

Gastrointestinal tolerabilitet och säkerhetsresultat: Etoricoxib förknippades med en statistiskt signifikant lägre frekvens av patienter som avbrutit behandlingen på grund av en kombinerad och predefinerad endpoint bestående av kliniska gastrointestinala händelser och förhöjda leverfunktionsvärden jämfört med diklofenak. Incidensen av kliniska gastrointestinala händelser som ledde till avbruten behandling var statistiskt signifikant lägre för etoricoxib jämfört med diklofenak (7,1 % respektive 9,1 %). Andelen verifierade gastrointestinala perforationer, ulcerationer och blödningar var densamma för etoricoxib och diklofenak (1,11 fall per 100 patientår).

I studien observerades ytterligare följande resultat avseende säkerheten:

Kardiovaskulära data: Frekvensen av uppkomna allvarliga trombotiska händelser var: 1,25 händelser per 100 patientår för etoricoxib mot 1,15 händelser per 100 patientår för diklofenak (relativ risk 1,07, 95 % CI: 0,65 %, 1,74 %). Frekvensen av hjärtinfarkt var 0,68 mot 0,42 händelser per 100 patientår för etoricoxib respektive diklofenak. Frekvensen av ischemisk stroke var 0,14 mot 0,23 per 100 patientår för etoricoxib respektive diklofenak.

Kardiorenala händelser: Statistiskt signifikant fler patienter behandlade med etoricoxib jämfört med diklofenak upplevde biverkningar förknippade med hypertoni (11,7 % mot 5,9 %) och ödem (7,5 %

mot 5,9 %). Statistiskt signifikant fler patienter avbröt sin behandling på grund av hypertoni (2,3 % mot 0,7 %). Antalet patienter som avbröt sin behandling på grund av ödem var 0,9 % för etoricoxib mot 0,7 % för diklofenak. Frekvensen kronisk hjärtsvikt var 0,4 % för etoricoxib mot 0,2 % för diklofenak.

Leverbiverkningar: Etoricoxib förknippades med en statistiskt signifikant lägre frekvens avbrutna behandlingar än diklofenak (0,3 % mot 5,2 %), i huvudsak beroende på förhöjda leverfunktionsvärden. I de flesta fall med förhöjda leverfunktionsvärden, som innebar att diklofenakbehandlingen avbröts, var värdena mer än tre gånger högre än den övre normalvärdesgränsen.

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 giktartit 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 prespecifierad, 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.

En randomiserad, dubbelblind, placebo-kontrollerad studie med parallella grupper utvärderade effekterna av 15 dagars behandling med etoricoxib (90 mg), celecoxib (200 mg 2 gånger dagligen), naproxen (500 mg två gånger dagligen) och placebo på natriumutsöndring i urinen, blodtryck och andra njurfunktionsparametrar hos patienter som var 60 till 85 år gamla och som stod på en diet med 200 mEqv natrium per dag. Etoricoxib, celecoxib och naproxen hade likvärdiga effekter på natriumutsöndringen i urinen under 2-veckors behandlingen. Alla aktiva jämförelsepreparat visade en ökning av det systoliska blodtrycket jämfört med placebo. Etoricoxib förknippades dock med en statistiskt signifikant ökning dag 14 jämfört med celecoxib och naproxen (genomsnittlig skillnad i systoliskt blodtryck jämfört med utgångsvärdet var 7,7 mmHg för etoricoxib, 2,4 mmHg för celecoxib och 3,6 mmHg för naproxen).

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 ($\text{AUC}_{0-24\text{h}}$) var $37,8 \mu\text{g}\cdot\text{timme/ml}$. Farmakokinetiken för etoricoxib är linjär över det kliniska dosintervallet.

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_{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'-karboxylsyra-derivatet 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 ≥ 10). (Se avsnitt 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 avsnitt 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 avsnitt 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 avsnitt 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 råthonor 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 Inkompatibiliteter

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 samt destruktion

Ej relevant.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Ifylles lokalt.

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Ifylles lokalt.

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Månad, Dag, År.

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Månad, Dag, År.

BILAGA IV
VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Uppföljningsåtgärder som innehavaren av godkännande för försäljning skall vidta

På CHMP:s begäran har innehavaren av godkännandet för försäljning gått med på att vidta nedanstående uppföljningsåtgärder:

Område	Beskrivning
Klinisk aspekt 1	Innehavaren av godkännandet för försäljning åtar sig att underrätta CHMP om resultatet av studierna MEDAL och EDGE II om kardiovaskulär och gastrointestinal säkerhet efter att de avslutats och kommer i förekommande fall att lämna nödvändiga uppdateringar.
Klinisk aspekt 2	Innehavaren av godkännande för försäljning åtar sig att fortsätta att övervaka patienternas exponering för etoricoxib i GPRD och bedöma vad en eller flera observationsstudier skulle kunna tillföra, samt att överlämna ett beskrivande studieprotokoll till CHMP.
Klinisk aspekt 3	Ytterligare ändringar i produktresumén kommer omgående att meddelas vårdpersonal och föras in i trycksaker och på webbplatser för läkemedel.
Klinisk aspekt 4	Innehavaren av godkännande för försäljning åtar sig att genomföra den riskhanteringsplan som tagits upp i svaret på utredningsprotokollet den 10 maj 2005, såsom meddelats CHMP vid dess möte i maj 2005.