

ANHANG I

**VERZEICHNIS DER BEZEICHNUNGEN, DER DARREICHUNGSFORMEN, DER
STÄRKEN DER ARZNEIMITTEL, DER ARTEN DER ANWENDUNG
UND DER INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN IN DEN
MITGLIEDSTAATEN SOWIE NORWEGEN UND ISLAND**

<u>Mitgliedsstaat</u>	<u>Pharmazeutischer Unternehmer</u>	<u>Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Österreich	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City Strasse 6 A-1220 Wien Österreich	Arcoxia	60 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Österreich	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City Strasse 6 A-1220 Wien Österreich	Arcoxia	90 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Österreich	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City Strasse 6 A-1220 Wien Österreich	Arcoxia	120 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Österreich	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City Strasse 6 A-1220 Wien Österreich	Auxib	60 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Österreich	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City Strasse 6 A-1220 Wien Österreich	Auxib	90 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Österreich	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City Strasse 6 A-1220 Wien Österreich	Auxib	120 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Belgien	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo, 1135 B- 1180 Bruxelles Belgien	Arcoxia	60 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedsstaat</u>	<u>Pharmazeutischer Unternehmer</u>	<u>Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Belgien	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo, 1135 B- 1180 Bruxelles Belgien	Arcoxia	90 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Belgien	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo, 1135 B- 1180 Bruxelles Belgien	Arcoxia	120 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Belgien	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo, 1135 B- 1180 Bruxelles Belgien	Ranaxox	60 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Belgien	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo, 1135 B- 1180 Bruxelles Belgien	Ranaxox	90 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Belgien	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo, 1135 B- 1180 Bruxelles Belgien	Ranaxox	120 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Dänemark	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Niederlande	Arcoxia	60 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Dänemark	Merck Sharp & Dohme B.V. Waaderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Niederlande	Arcoxia	90 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Dänemark	Merck Sharp & Dohme B.V.	Arcoxia	120 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedsstaat</u>	<u>Pharmazeutischer Unternehmer</u>	<u>Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
	Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem, Niederlande				
Finnland	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Niederlande	Arcoxia	60 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Finnland	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Niederlande	Arcoxia	90 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Finnland	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Niederlande	Arcoxia	120 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Finnland	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Niederlande	Turox	60 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Finnland	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Niederlande	Turox	90 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Finnland	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Niederlande	Turox	120 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Griechenland	Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme	Arcoxia	60 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedsstaat</u>	<u>Pharmazeutischer Unternehmer</u>	<u>Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
	Tatoiou Street. 18 th Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythra, Athens Griechenland				
Griechenland	Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme Tatoiou Street. 18 th Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythra, Athens Griechenland	Arcoxia	90 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Griechenland	Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme Tatoiou Street. 18 th Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythra, Athens Griechenland	Arcoxia	120 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Griechenland	Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme Tatoiou Street. 18 th Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythra, Athens Griechenland	Turox	60 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Griechenland	Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme Tatoiou Street. 18 th Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythra, Athens Griechenland	Turox	90 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedsstaat</u>	<u>Pharmazeutischer Unternehmer</u>	<u>Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
	Tatoiou Street. 18 th Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea, Athens Griechenland				
Griechenland	Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme Tatoiou Street. 18 th Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea, Athens Griechenland	Turox	120 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Island	Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Niederlande	Arcoxia	60 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Island	Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Niederlande	Arcoxia	90 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Island	Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Niederlande	Arcoxia	120 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Irland	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Vereinigtes Königreich	Arcoxia	60 mg	Tablette	Zum Einnehmen
Irland	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire	Arcoxia	90 mg	Tablette	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedsstaat</u>	<u>Pharmazeutischer Unternehmer</u>	<u>Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
	EN11 9BU Vereinigtes Königreich				
Irland	Merck Sharp & Dohme Ltd; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Vereinigtes Königreich	Arcoxia	120 mg	Tablette	Zum Einnehmen
Italien	Merck Sharp & Dohme Italia S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Italien	Arcoxia	60 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Italien	Merck Sharp & Dohme Italia S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Italien	Arcoxia	90 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Italien	Merck Sharp & Dohme Italia S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Italien	Arcoxia	120 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Italien	Istituto Gentili S.p.A. Via Mazzini, 112 I-56125 Pisa Italien	Algix	60 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Italien	Istituto Gentili S.p.A. Via Mazzini, 112 I-56100 Pisa Italien	Algix	90mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Italien	Istituto Gentili S.p.A. Via Mazzini, 112 I-56125 Pisa	Algix	120 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedsstaat</u>	<u>Pharmazeutischer Unternehmer</u>	<u>Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
	Italien				
Italien	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Italien	Recoxib	60 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Italien	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Italien	Recoxib	90mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Italien	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Italien	Recoxib	120 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Italien	Addenda Pharma S.r.l. Viale Shakespeare, 47 00100 Roma Italien	Tauxib	60 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Italien	Addenda Pharma S.r.l. Viale Shakespeare, 47 00100 Roma Italien	Tauxib	90 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Italien	Addenda Pharma S.r.l. Viale Shakespeare, 47 00100 Roma Italien	Tauxib	120 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bruxelles Belgien	Arcoxia	60 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedsstaat</u>	<u>Pharmazeutischer Unternehmer</u>	<u>Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bruxelles Belgien	Arcoxia	90 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bruxelles Belgien	Arcoxia	120 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bruxelles Belgien	Ranaxox	60 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bruxelles Belgien	Ranaxox	90 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bruxelles Belgien	Ranaxox	120 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Niederlande	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39 P.O. Box 581 2003 PC Haarlem Niederlande	Arcoxia 60	60 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Niederlande	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Niederlande	Arcoxia 90	90mg	Filmtablette	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedsstaat</u>	<u>Pharmazeutischer Unternehmer</u>	<u>Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Niederlande	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Niederlande	Arcoxia 120	120 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Niederlande	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Niederlande	Auxib 60	60 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Niederlande	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Niederlande	Auxib 90	90 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Niederlande	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Niederlande	Auxib 120	120 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Norwegen	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Niederlande	Arcoxia	60 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Norwegen	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 NL-2003 PC Haarlem Niederlande	Arcoxia	90 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Norwegen	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 NL-2003 PC Haarlem Niederlande	Arcoxia	120 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedsstaat</u>	<u>Pharmazeutischer Unternehmer</u>	<u>Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Portugal	Merck Sharp & Dohme, (Portugal) Lda. Quinta da Fonte, Edificio Vasco da Gama n.º 19, Porto Salvo 2780-730 Paço d' Arcos Portugal	Arcoxia	60 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Portugal	Merck Sharp & Dohme, (Portugal) Lda. Quinta da Fonte, Edificio Vasco da Gama n.º 19, Porto Salvo 2780-730 Paço d' Arcos Portugal	Arcoxia	90 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Portugal	Merck Sharp & Dohme, (Portugal) Lda. Quinta da Fonte, Edificio Vasco da Gama n.º 19, Porto Salvo 2780-730 Paço d' Arcos Portugal	Arcoxia	120 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Portugal	Laboratórios BIA-Portela S.A. Av. Da Siderurgia Nacional, 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugal	Exxiv	60 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Portugal	Laboratórios BIA-Portela S.A. Av. Da Siderurgia Nacional, 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugal	Exxiv	90 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Portugal	Laboratórios BIA-Portela S.A. Av. Da Siderurgia Nacional, 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugal	Exxiv	120 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Portugal	Farmacox - Companhia Farmacêutica, Lda Quinta da Fonte, Ed. Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo 2780-730 Paço D'Arcos	Turox	60 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedsstaat</u>	<u>Pharmazeutischer Unternehmer</u>	<u>Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
	Portugal				
Portugal	Farmacox - Companhia Farmacêutica, Lda Quinta da Fonte, Ed. Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo 2780-730 Paço D'Arcos Portugal	Turox	90mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Portugal	Farmacox - Companhia Farmacêutica, Lda Quinta da Fonte, Ed. Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo 2780-730 Paço D'Arcos Portugal	Turox	120 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Spanien	Merck Sharp & Dohme de Espana, S.A. c/ Josefa Valcarcel 38 28027 Madrid Spanien	Arcoxia	60 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Spanien	Merck Sharp & Dohme de Espana, S.A. c/ Josefa Valcarcel 38 28027 Madrid Spanien	Arcoxia	90 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Spanien	Merck Sharp & Dohme de Espana, S.A. c/ Josefa Valcarcel 38 28027 Madrid Spanien	Arcoxia	120 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Spanien	Laboratorios Abello c/ Josefa Valcarcel 38 28027 Madrid Spanien	Exxiv	60 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Spanien	Laboratorios Abello c/ Josefa Valcarcel 38 28027 Madrid Spanien	Exxiv	90 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedsstaat</u>	<u>Pharmazeutischer Unternehmer</u>	<u>Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Spanien	Laboratorios Abello c/ Josefa Valcarcel 38 28027 Madrid Spanien	Exxiv	120 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Schweden	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Niederlande	Arcoxia	60 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Schweden	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Niederlande	Arcoxia	90 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Schweden	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Niederlande	Arcoxia	120 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Schweden	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Niederlande	Turox	60 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Schweden	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Niederlande	Turox	90 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Schweden	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Niederlande	Turox	120 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedsstaat</u>	<u>Pharmazeutischer Unternehmer</u>	<u>Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Vereinigtes Königreich	Merck, Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Vereinigtes Königreich	Arcoxia	60 mg	Tablette	Zum Einnehmen
Vereinigtes Königreich	Merck, Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Vereinigtes Königreich	Arcoxia	90 mg	Tablette	Zum Einnehmen
Vereinigtes Königreich	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Vereinigtes Königreich	Arcoxia	120 mg	Tablette	Zum Einnehmen
Vereinigtes Königreich	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Vereinigtes Königreich	Auxib	60 mg	Tablette	Zum Einnehmen
Vereinigtes Königreich	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Vereinigtes Königreich	Auxib	90 mg	Tablette	Zum Einnehmen
Vereinigtes Königreich	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Vereinigtes Königreich	Auxib	120 mg	Tablette	Zum Einnehmen
Vereinigtes Königreich	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Vereinigtes Königreich	Exxiv	60 mg	Tablette	Zum Einnehmen
Vereinigtes	Merck Sharp & Dohme Ltd	Exxiv	90 mg	Tablette	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedsstaat</u>	<u>Pharmazeutischer Unternehmer</u>	<u>Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Königreich	Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Vereinigtes Königreich				
Vereinigtes Königreich	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Vereinigtes Königreich	Exxiv	120 mg	Tablette	Zum Einnehmen
Vereinigtes Königreich	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Vereinigtes Königreich	Turox	60 mg	Tablette	Zum Einnehmen
Vereinigtes Königreich	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Vereinigtes Königreich	Turox	90 mg	Tablette	Zum Einnehmen
Vereinigtes Königreich	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Vereinigtes Königreich	Turox	120 mg	Tablette	Zum Einnehmen

ANHANG II

**WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN DER EMEA UND BEGRÜNDUNG
FÜR DIE ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNG(EN) DER MERKMALE DER
ARZNEIMITTEL**

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

KOMPLETTE ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEURTEILUNG VON ARZNEIMITTELN, DIE CELECOXIB, ETORICOXIB, PARECOXIB, ROFECOXIB UND VALDECOXIB ENTHALTEN

- EINLEITUNG

Die COX-2-Hemmer Celecoxib, Etoricoxib, Rofecoxib, Parecoxib und Valdecoxib stellen eine relativ neue Gruppe von Substanzen dar, deren übliche pharmakologische Wirkung in der selektiven Hemmung von Cyclooxygenase-2 besteht. COX-2-Hemmer wurden zur Behandlung von Patienten mit chronischen entzündlichen degenerativen Erkrankungen wie rheumatoider Arthritis und Osteoarthritis in der medizinischen Praxis eingeführt.

Rofecoxib und Celecoxib wurden in der EU zuerst für diese Indikationen zugelassen, später folgte dann die Zulassung von Rofecoxib zur Behandlung akuter Schmerzzustände und Schmerzen auf Grund von primärer Dysmenorrhoe. Später erhielt Etoricoxib in einigen EU-Mitgliedstaaten die Zulassung für die Behandlung rheumatischer Erkrankungen einschließlich Gichtarthritis. Valdecoxib ist zur Behandlung rheumatischer Indikationen und primärer Dysmenorrhoe zugelassen und wurde nach der Einleitung des Verfahrens genehmigt. Parecoxib, eine Vorstufe (Prodgrug) von Valdecoxib, ist in intravenöser oder intramuskulärer Verabreichungsform zur Kurzzeitbehandlung postoperativer Schmerzen zugelassen. Celecoxib wurde im Oktober 2003 für eine Orphan-Arzneimittelindikation (adenomatöse Polyposis familiaris) zugelassen.

COX-2-Hemmer wurden in umfangreichen klinischen Studien erforscht, daher ist heute eine umfassende Datensammlung mit toxikologischen, pharmakologischen, klinischen und epidemiologischen Daten verfügbar. Bei der Erstzulassung lagen unzureichende Daten vor, die im Vergleich zu herkömmlichen NSAR einen Vorteil bei der Langzeitbehandlung von Patienten mit rheumatoider Arthritis und Osteoarthritis aufzeigten. Darüber hinaus war das Wissen um die Verträglichkeit bei normaler Anwendung von COX-2-Hemmern, d. h. außerhalb klinischer Studien, wie bei nahezu allen neuen chemischen Substanzen, die in die allgemeine medizinische Praxis eingeführt werden, begrenzt. Hierzu wurden umfangreiche klinische Untersuchungen (VIGOR-Studie: Rofecoxib vs. Naproxen, CLASS-Studie: Celecoxib vs. Diclofenac bzw. Ibuprofen) unter Einsatz hoher Dosen durchgeführt und veröffentlicht, wobei besonderes Augenmerk auf der gastrointestinalen (GI) Verträglichkeit lag.

Im Juli 2002 forderte Frankreich den CPMP zur Abgabe eines Gutachtens gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG, einschließlich Änderungen, auf, in dem geprüft werden sollte, ob die Genehmigung für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln, die COX-2-Hemmer (Celecoxib, Etoricoxib, Rofecoxib, Valdecoxib und Parecoxib) enthalten, durch eine Neubeurteilung des Nutzen-Risiko-Profiles dieser Arzneimittelklasse aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder zurückgezogen werden sollte.

In seiner Sitzung vom 23. bis 25. Juli 2002 entschied sich der CPMP für die Einleitung eines Verfahrens gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG, einschließlich Änderungen, für Arzneimittel, die Celecoxib, Etoricoxib, Parecoxib, Rofecoxib und Valdecoxib enthalten. Die erörterten Fragen bezogen sich auf die gastrointestinale und kardiovaskuläre Sicherheit. Im Oktober 2002 stellte der CPMP zusätzliche Fragen bezüglich der schweren Hypersensibilitätsreaktionen (Anaphylaxie und Angioödem) und der schweren Hautreaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom, toxischer epidermaler Nekrolyse, Erythema multiforme sowie Dermatitis exfoliativa bei mit COX-2-Hemmern behandelten Patienten.

- **WIRKSAMKEITSASPEKTE**

Die Wirksamkeit von Etoricoxib bei der Behandlung rheumatoider Arthritis oder Osteoarthritis und Schmerzen bei Gichtarthritis wurde nachgewiesen. Die Wirksamkeit unter vergleichbaren klinischen Bedingungen, bei equipotenter Dosierung und Behandlungsdauer war höher als die des Placebos und ähnelte den nicht-selektiven NSAR (Diclofenac, Naproxen, Ibuprofen).

- **SICHERHEITSASPEKTE**

Gastrointestinale Toxizität

Die verfügbaren Daten zu Perforationen, Ulzera oder Blutungen (PUB) haben gezeigt, dass im Vergleich zu konventionellen NSAR kein wesentlicher und konsistenter Vorteil von COX-2-Hemmern nachgewiesen werden konnte. Die speziell zu Etoricoxib vorliegenden klinischen Daten zeigten im Vergleich zu Naproxen einen konsistenten Vorteil bei der GI-Toxizität. Der Datensatz für Etoricoxib und die Vergleichsubstanzen Ibuprofen oder Diclofenac war im Hinblick auf die GI-Sicherheit begrenzt; die Konfidenzintervalle waren breit und daher nicht aussagekräftig.

Der CPMP beschloss die Hinzufügung einer allgemeinen Aussage in Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ und Abschnitt 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“ der Zusammenfassung der Merkmale der Arzneimittel für alle COX-2-Hemmer in Bezug auf Patienten, bei denen ein Risiko für die Entwicklung gastrointestinaler Komplikationen bei Verabreichung von NSAR besteht.

Ob das gastrointestinale Toxizitätsprofil der COX-2-Hemmer in Verbindung mit Acetylsalicylsäure niedriger ist als das konventioneller NSAR, die zusammen mit Acetylsalicylsäure verabreicht werden, ist nicht bekannt; es gibt jedoch keinerlei Hinweise auf ein höheres Risiko. Ausgehend von den aktuellen Daten zu Etoricoxib ist eine Aktualisierung der Produktinformation erforderlich, um auf die mögliche Erhöhung der gastrointestinalen Toxizität im Vergleich zur alleinigen Gabe von COX-2-Hemmern oder Acetylsalicylsäure hinzuweisen.

Im Anschluss an die Erörterungen und unter Berücksichtigung der Beurteilung der zu den anderen COX-2-Hemmern vorgelegten Daten beschloss der CPMP eine Aktualisierung von Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ in der Zusammenfassung der Merkmale der Arzneimittel bezüglich der begleitenden Verwendung sämtlicher COX-2-Hemmer mit Acetylsalicylsäure.

Kardiovaskuläre Toxizität

Die vorliegenden vorklinischen Daten geben Anlass zur Besorgnis hinsichtlich der kardiovaskulären (KV) Sicherheit, vor allem in Bezug auf Myokardinfarkt (MI), wobei sich die Ergebnisse jedoch häufig widersprechen. Der Unterschied in der plättchenaggregationshemmenden Wirkung zwischen einigen COX-1-hemmenden NSAR und selektiven COX-2-Hemmern könnte bei Patienten mit dem Risiko thrombo-embolischer Reaktionen von klinischer Bedeutung sein. Die Datengrundlage zur klinischen Sicherheit von Etoricoxib ist klein, jedoch ist in Betracht zu ziehen, dass im Vergleich zu Naproxen bei der Verabreichung von Etoricoxib eine konsistente Tendenz für ein höheres allgemeines KV-Risiko vorhanden ist. Im Gegensatz zu den COX-1-hemmenden NSAR weisen COX-2-Hemmer einschließlich Etoricoxib in therapeutischen Dosen keine plättchenaggregationshemmende Wirkung auf. Im Hinblick auf das KV-Risiko lässt sich sagen, dass bei COX-2-Hemmern im Vergleich zu konventionellen NSAR ein geringfügig erhöhtes Sicherheitsrisiko bestehen könnte. Aus diesem Grund sollte die Zusammenfassung der Merkmale der Arzneimittel für alle COX-2-Hemmer einschließlich Etoricoxib in Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ durch Hinzufügung eines Warnhinweises für Patienten mit bestehenden kardiovaskulären Erkrankungen bzw. für Patienten, die mit geringen ASS-Dosen zur Prophylaxe kardiovaskulärer thrombo-embolischer Erkrankungen behandelt werden, aktualisiert werden. Da zurzeit noch breit angelegte Studien mit Etoricoxib zur GI-Verträglichkeit laufen, ist die Beurteilung bei Vorliegen der Studienergebnisse erforderlich.

Hypersensibilitätsreaktionen und schwere Hautreaktionen

In klinischen Studien und laut der Erfahrungen während des ersten Jahres nach Inverkehrbringen wurde für Etoricoxib eine geringe Häufigkeit von Haut- oder Hypersensibilitätsreaktionen beobachtet. Aufgrund der Größe der Datengrundlage ist ein potenzielles Auftreten von Haut- und Hypersensibilitätsreaktionen bei Etoricoxib zu berücksichtigen.

Des Weiteren wurden für die anderen COX-2-Hemmer einzelne Fälle schwerer Hautreaktionen, d. h. Stevens-Johnson-Syndrom sowie toxische epidermale Nekrolyse, gemeldet, diese können für Etoricoxib nicht ausgeschlossen werden. Die absoluten Zahlen und Schätzungen der Häufigkeit legen nahe, dass diese Nebenwirkungen sehr selten auftreten.

Um die Beachtung dieser potenziell lebensbedrohlichen Nebenwirkungen in der klinischen Praxis sicherzustellen, beschloss der CPMP, eine allgemeine Aussage zu Hypersensibilität und schweren Hautreaktionen in Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ aller Zusammenfassungen der Merkmale der Arzneimittel von COX-2-Hemmern aufzunehmen.

HARMONISierter WORTLAUT FÜR DIE ZUSAMMENFASSUNGEN DER MERKMALE DER ARZNEIMITTEL ALLER COX-2-HEMMER

Im Anschluss an die Auswertung der zu Celecoxib, Etoricoxib, Rofecoxib, Valdecoxib und Parecoxib vorgelegten Daten hat der CPMP einen harmonisierten Wortlaut angenommen, der in die Zusammenfassungen der Merkmale der Arzneimittel aller COX-2-Hemmer aufgenommen werden soll, die Gegenstand dieses Verfahrens sind oder die von der wissenschaftlichen Beurteilung betroffen sind. Der Wortlaut für Etoricoxib lautet wie folgt:

Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“

Unter Behandlung mit Etoricoxib traten Komplikationen im oberen Gastrointestinaltrakt (Magen-Darm-Perforationen, -Ulzera oder -Blutungen [PUB]) auf, einige mit letalem Ausgang.

Bei der Therapie von Risikopatienten für die Entwicklung gastrointestinaler Komplikationen unter NSARist Vorsicht angebracht: dazu gehören ältere Patienten, Patienten, die gleichzeitig andere NSARoder Acetylsalicylsäure einnehmen oder Patienten mit einer Vorgeschichte–gastrointestinaler Erkrankungen wie Ulzerationen oder Magen-Darm-Blutungen.

Ein erhöhtes Risiko für gastrointestinale Nebenwirkungen besteht für Etoricoxib, andere COX-2-Hemmer und NSAR , wenn sie gleichzeitig mit Acetylsalicylsäure (selbst in niedrigen Dosen) eingenommen werden.

Selektive COX-2-Hemmer sind aufgrund der fehlenden Wirkung auf die Blutplättchenfunktion kein Ersatz für Acetylsalicylsäure zur Prophylaxe kardiovaskulärer thromboembolischer Erkrankungen. Etoricoxib hemmt die Thrombozytenaggregation nicht; deshalb sollten thrombozytenaggregationshemmende Therapien (z. B. Acetylsalicylsäure) nicht abgesetzt und, falls therapeutisch erforderlich, bei Patienten mit vorbestehendem Risiko für das Auftreten von kardiovaskulären oder anderen thrombotischen Ereignissen oder entsprechenden Erkrankungen in der Anamnese (Myokardinfarkt, Angina pectoris, ischämische Herzerkrankung, atherosklerotische Herzerkrankung, zerebrovaskulärer Insult, zerebrale Ischämie, koronare Bypass-Operationen oder periphere gefäßchirurgische Eingriffe in der Krankengeschichte) in Betracht gezogen werden (siehe 4.5 und 5.1).

Aufgrund des oben erwähnten pharmakodynamischen Profils selektiver COX-2-Hemmer ist besondere Vorsicht bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung in der Anamnese angebracht. Sollte es klinische Anzeichen für eine Verschlechterung spezifischer klinischer Symptome geben, sind geeignete Maßnahmen zu ergreifen und das Absetzen der Therapie mit Etoricoxib ist in Erwägung zu ziehen.

Schwerwiegende Hautreaktionen einschließlich exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom) wurden im Zusammenhang mit der Anwendung von NSAR einschließlich anderer COX-2(Cyclooxygenase 2)-Hemmer berichtet und können für Etoricoxib nicht ausgeschlossen werden (siehe 4.8). Überempfindlichkeitsreaktionen (Anaphylaxie und Angioödem) wurden bei Patienten unter Etoricoxib berichtet (siehe 4.8). Etoricoxib ist beim ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeit abzusetzen.

Abschnitt 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“

Etoricoxib ist innerhalb des klinischen Dosierungsbereichs ein oraler, selektiver Cyclooxygenase-2 (COX-2)-Hemmer.

Die Cyclooxygenase ist verantwortlich für die Prostaglandinbildung. Es wurden zwei Isoformen, COX-1 und COX-2, identifiziert. Die COX-2 ist diejenige Isoform des Enzyms, für die eine Induktion durch proinflammatorische Stimuli gezeigt wurde. Es wird postuliert, dass sie in erster Linie für die Synthese prostanerger Mediatoren im Rahmen von Schmerz, Entzündung und Fieber verantwortlich ist. Weiterhin spielt die COX-2 bei der Ovulation, der Implantation und beim Verschluss des Ductus arteriosus, bei der Regulierung der Nierenfunktion und bei Funktionen des Zentralnervensystems (Fieberinduktion, Schmerzempfindung und kognitive Funktionen) eine Rolle. Sie könnte auch bei der Abheilung von Ulzera eine Rolle spielen. Die COX-2 wurde in Geweben beim Menschen in der Umgebung von Magenulzera gefunden; ihre Bedeutung im Rahmen des Heilungsprozesses von Ulzera ist jedoch nicht nachgewiesen.

Der Unterschied in der thrombozytenaggregationshemmenden Wirkung zwischen einigen COX-1-hemmenden NSAR und selektiven COX-2-Hemmern könnte möglicherweise von klinischer Relevanz für Patienten sein, die für thromboembolische Ereignisse besonders gefährdet sind. COX-2-Hemmer vermindern die Bildung von systemischen (und damit wahrscheinlich endothelialen) Prostacyclin ohne thrombozytäres Thromboxan zu beeinflussen. Die klinische Bedeutung dieser Beobachtungen ist noch nicht geklärt.

BEGRÜNDUNG FÜR DIE ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNGEN DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

In Erwägung folgender Gründe:

- Der Ausschuss befasste sich mit dem Verfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG, einschließlich Änderungen, für Arzneimittel, die Celecoxib, Etoricoxib, Parecoxib, Rofecoxib und Valdecoxib enthalten;
- Der Ausschuss war der Auffassung, dass keine neuen Gegenanzeigen in die betroffenen Zusammenfassungen der Merkmale der Arzneimittel aufzunehmen sind;
- Der Ausschuss kam zu dem Schluss, dass ein Warnhinweis hinsichtlich der gastrointestinalen Sicherheit von Arzneimitteln, die Celecoxib, Etoricoxib, Parecoxib, Rofecoxib und Valdecoxib enthalten, hauptsächlich in Zusammenhang mit Acetylsalicylsäure hinzugefügt werden sollte;
- Der Ausschuss kam zu dem Schluss, dass ein Warnhinweis hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit von Arzneimitteln, die Celecoxib, Etoricoxib, Parecoxib, Rofecoxib und Valdecoxib enthalten, hauptsächlich in Bezug auf das Risiko eines Myokardinfarktes hinzugefügt werden sollte;
- Der Ausschuss kam zu dem Schluss, dass ein Warnhinweis hinsichtlich der beobachteten oder potenziellen schweren Hautreaktionen und Hypersensibilitätsreaktionen bei Arzneimitteln, die Celecoxib, Etoricoxib, Parecoxib, Rofecoxib und Valdecoxib enthalten, hinzugefügt sollte bzw. die Zusammenfassungen der Merkmale der Arzneimittel entsprechend geändert werden sollten;
- Der Ausschuss erachtet daher das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Arzneimitteln, die Celecoxib, Etoricoxib, Parecoxib, Rofecoxib und Valdecoxib enthalten, weiterhin als günstig.

Folglich hat der CPMP die Erteilung bzw. die Aufrechterhaltung der Anträge bzw. der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln, die den in Anhang I genannten Inhaltsstoff Etoricoxib enthalten, zur Linderung der Symptome von Osteoarthritis (OA), rheumatoider Arthritis (RA) sowie der Schmerzen und Entzündungsanzeichen in Verbindung mit akuter Gichtarthritis in der geänderten Fassung in Übereinstimmung mit den in Anhang III dargelegten überarbeiteten Zusammenfassungen der Merkmale der Arzneimittel empfohlen.

ANHANG III

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

ANMERKUNG:

DIESE ZUSAMMENFASSUNG DER PRODUKTMERKMALE ENTSPRICHT DER VERSION , DIE DER KOMMISSIONSENTSCHEIDUNG DIESES WIDERSPRUCHSVERFAHRENS ANGEHÄNGT WURDE.

NACH DER KOMMISSIONSENTSCHEIDUNG WERDEN DIE ZUSTÄNDIGEN AUFSICHTSBEHÖRDEN DER MITGLIEDSSTAATEN DIE PRODUKTINFORMATION GEBEENENFALLS ÜBERARBEITEN. AUS DIESEM GRUNDE KANN ES SEIN, DASS DIESE ZUSAMMENFASSUNG DER PRODUKTMERKMALE NICHT DEM ENDGÜLTIGEN TEXT ENTSPRICHT.

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

ARCOXIA 60 mg Filmtabletten
ARCOXIA 90 mg Filmtabletten
ARCOXIA 120 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 60 mg, 90 mg bzw. 120 mg Etoricoxib.

Hilfsstoffe siehe unter 6.1.

3. DARREICHUNGSFORMEN

Filmtabletten

60-mg Filmtabletten: grüne, apfelförmige, bikonvexe Filmtabletten mit der Aufschrift '447' auf der einen und 'MSD' auf der anderen Seite.

90-mg Filmtabletten: weiße, apfelförmige, bikonvexe Filmtabletten mit der Aufschrift '454' auf der einen und 'MSD' auf der anderen Seite.

120-mg Filmtabletten: hellgrüne, apfelförmige, bikonvexe Filmtabletten mit der Aufschrift '541' auf der einen und 'MSD' auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung von Symptomen bei Reizzuständen degenerativer und entzündlicher Gelenkerkrankungen (Arthrose und rheumatoide Arthritis) sowie von Schmerzen und Entzündungszeichen bei akuter Gichtarthritis.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

ARCOXIA¹ wird oral angewendet und kann unabhängig von der Nahrungsaufnahme eingenommen werden. Die Wirkung kann schneller eintreten, wenn ARCOXIA ohne Nahrung eingenommen wird. Dies sollte beachtet werden, wenn ein schneller Wirkungseintritt erforderlich ist.

Arthrose

Die empfohlene Dosis beträgt 60 mg einmal täglich.

Rheumatoide Arthritis

Die empfohlene Dosis beträgt 90 mg einmal täglich.

Akute Gichtarthritis

Die empfohlene Dosis beträgt 120 mg einmal täglich. Etoricoxib 120 mg sollte nur während der akuten symptomatischen Phase eingenommen werden. In klinischen Studien wurde Etoricoxib bei akuter Gichtarthritis 8 Tage lang angewendet.

¹ Sofern nichts Gegenteiliges ausdrücklich betont oder aus dem Zusammenhang ersichtlich ist, gelten die nachstehend für ARCOXIA gemachten Ausführungen für alle Wirkstärken von Etoricoxib.

Höhere Dosen als die für die jeweilige Indikation empfohlenen zeigten entweder keine weitere Steigerung der Wirksamkeit oder wurden nicht untersucht. Deshalb ist die für jede Indikation empfohlene Dosis auch die empfohlene Maximaldosis.

Ältere Patienten: Für ältere Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Leberinsuffizienz: Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score 5-6) soll eine Tagesdosis von 60 mg nicht überschritten werden. Bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score 7-9) soll die empfohlene Dosis von 60 mg **jeden zweiten Tag** nicht überschritten werden.

Da insbesondere für Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung nur begrenzte klinische Erfahrungen vorliegen, ist Vorsicht bei der Behandlung angebracht. Da keine klinischen Erfahrungen mit Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score ≥ 10) vorliegen, ist die Anwendung von Etoricoxib bei diesen Patienten kontraindiziert (siehe 4.3, 4.4 und 5.2).

Niereninsuffizienz: Für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance ≥ 30 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe 5.2). Die Anwendung von Etoricoxib bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min ist kontraindiziert (siehe 4.3 und 4.4).

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen: Etoricoxib ist bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren kontraindiziert.

4.3 Gegenanzeigen

Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe (siehe 6.1)

Aktives peptisches Ulkus oder aktive gastrointestinale Blutung

Patienten, bei denen nach der Anwendung von Acetylsalicylsäure oder nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) einschließlich COX-2(Cyclooxygenase 2)-Hemmern Bronchospasmus, akute Rhinitis, Nasenschleimhautschwellungen, angioneurotisches Ödem, Urtikaria oder allergieartige Reaktionen auftraten

Schwangerschaft und Stillzeit (siehe 4.6 und 5.3)

Schwere Leberfunktionsstörungen (Serum-Albumin < 25 g/l oder Child-Pugh-Score ≥ 10)

Geschätzte Kreatinin-Clearance < 30 ml/min

Kinder und Jugendliche unter 16 Jahren

Entzündliche Darmerkrankungen

Schwere dekompensierte Herzinsuffizienz (NYHA III-IV).

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wirkungen auf den Gastrointestinaltrakt

Unter Behandlung mit Etoricoxib traten Komplikationen im oberen Gastrointestinaltrakt (Magen-Darm-Perforationen, -Ulzera oder -Blutungen [PUB]) auf, einige mit letalem Ausgang.

Bei der Therapie von Risikopatienten für die Entwicklung gastrointestinaler Komplikationen unter NSAR ist Vorsicht angebracht: dazu gehören ältere Patienten, Patienten, die gleichzeitig andere NSAR oder Acetylsalicylsäure einnehmen oder Patienten mit einer Vorgeschichte gastrointestinaler Erkrankungen wie Ulzerationen oder Magen-Darm-Blutungen.

Ein erhöhtes Risiko für gastrointestinale Nebenwirkungen besteht für Etoricoxib, andere COX-2-Hemmer und NSAR, wenn sie gleichzeitig mit Acetylsalicylsäure (selbst in niedrigen Dosen) eingenommen werden.

Wirkungen auf das kardiovaskuläre System

Selektive COX-2-Hemmer sind aufgrund der fehlenden Wirkung auf die Blutplättchenfunktion kein Ersatz für Acetylsalicylsäure zur Prophylaxe kardiovaskulärer thromboembolischer Erkrankungen. Etoricoxib hemmt die Thrombozytenaggregation nicht; deshalb sollten thrombozytenaggregationshemmende Therapien (z. B. Acetylsalicylsäure) nicht abgesetzt und, falls therapeutisch erforderlich, bei Patienten mit vorbestehendem Risiko für das Auftreten von kardiovaskulären oder anderen thrombotischen Ereignissen oder entsprechenden Erkrankungen in der Anamnese (Myokardinfarkt, Angina pectoris, ischämische Herzerkrankung, atherosklerotische Herzerkrankung, zerebrovaskulärer Insult, zerebrale Ischämie, koronare Bypass-Operationen oder periphere gefäßchirurgische Eingriffe in der Krankengeschichte) in Betracht gezogen werden (siehe 4.5 und 5.1).

Aufgrund des oben erwähnten pharmakodynamischen Profils selektiver COX-2-Hemmer ist besondere Vorsicht bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung in der Anamnese angebracht. Sollte es klinische Anzeichen für eine Verschlechterung spezifischer klinischer Symptome geben, sind geeignete Maßnahmen zu ergreifen und das Absetzen der Therapie mit Etoricoxib ist in Erwägung zu ziehen.

Wirkungen auf die Nierenfunktion

Renale Prostaglandine können bei der Aufrechterhaltung der Nierenperfusion eine kompensatorische Rolle spielen. Bei bestehender Einschränkung der Nierenperfusion kann daher die Anwendung von Etoricoxib zu einer Reduktion der Prostaglandinsynthese und nachfolgend der Nierendurchblutung führen und dadurch die Nierenfunktion beeinträchtigen. Patienten mit bereits signifikant eingeschränkter Nierenfunktion, dekompensierter Herzinsuffizienz oder Leberzirrhose sind für eine solche Reaktion besonders gefährdet. Die Überwachung der Nierenfunktion ist bei diesen Patienten angeraten.

Flüssigkeitseinlagerungen, Ödeme und Hypertonie

Wie bei anderen Prostaglandinsynthese-Hemmern wurden bei Patienten unter Etoricoxib Flüssigkeitseinlagerungen, Ödeme und Hypertonie beobachtet. Bei Patienten mit anamnestisch bekannter Herzinsuffizienz, linksventrikulärer Dysfunktion oder Hypertonie und bei Patienten mit vorbestehenden Ödemen anderer Ursache ist Vorsicht angezeigt. Sollten klinische Anzeichen auf eine symptomatische Verschlechterung des Zustandes solcher Patienten hinweisen, sind geeignete Maßnahmen – unter anderem das Absetzen von Etoricoxib - zu ergreifen.

Wirkungen auf die Leberfunktion

Bei ca. 1 % der Patienten, die in klinischen Studien bis zu einem Jahr mit Etoricoxib 60 mg und 90 mg täglich behandelt wurden, wurde eine Erhöhung der Alaninaminotransferase (ALT) und/oder der Aspartataminotransferase (AST) (auf ca. das 3fache oder mehr des oberen Normwertes) beobachtet.

Bei Symptomen und/oder Anzeichen einer Leberfunktionsstörung oder bei pathologischen Leberfunktionswerten muss der Verlauf kontrolliert werden. Bei ersten Anzeichen für eine Leberinsuffizienz oder persistierender Erhöhung der Leberwerte (um das 3-fache des oberen Normwertes) sollte Etoricoxib abgesetzt werden.

Allgemeine Hinweise

Die Anwendung von Etoricoxib sollte bei älteren Patienten sowie bei Patienten mit renaler, hepatischer oder kardialer Dysfunktion unter geeigneter medizinischer Überwachung erfolgen.

Bei dehydrierten Patienten ist eine Behandlung mit Etoricoxib mit Vorsicht einzuleiten. Es wird empfohlen, die Patienten vor Beginn der Therapie mit Etoricoxib zu rehydrieren.

Schwerwiegende Hautreaktionen einschließlich exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom) wurden im Zusammenhang mit der Anwendung von NSAR einschließlich anderer COX-2(Cyclooxygenase 2)-Hemmer berichtet und können für Etoricoxib nicht ausgeschlossen werden (siehe 4.8). Überempfindlichkeitsreaktionen (Anaphylaxie und Angioödem) wurden bei Patienten unter Etoricoxib berichtet (siehe 4.8). Etoricoxib ist beim ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeit abzusetzen.

Etoricoxib kann Fieber oder andere Symptome einer Entzündung maskieren.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Warfarin oder anderen oralen Antikoagulanzen ist Vorsicht angebracht (siehe 4.5).

Wie für andere Arzneimittel, die die Cyclooxygenase / Prostaglandinsynthese hemmen, wird die Anwendung von Etoricoxib bei Frauen, die versuchen schwanger zu werden, nicht empfohlen (siehe 4.6, 5.1 und 5.3).

ARCOXIA Tabletten enthalten Laktose. Patienten mit einer der seltenen Erbkrankheiten der Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Orale Antikoagulanzen: Bei Patienten unter Dauertherapie mit Warfarin kam es unter Anwendung von Etoricoxib 120 mg täglich zu einer ca. 13%igen Verlängerung der Prothrombinzeit (INR). Patienten unter oralen Antikoagulanzen sollten daher hinsichtlich ihrer Prothrombinzeit INR engmaschig überwacht werden, insbesondere in den ersten Tagen nach Therapiebeginn mit Etoricoxib oder nach Dosisänderung von Etoricoxib (siehe 4.4).

Diuretika und ACE-Hemmer: NSAR können die Wirkungen von Diuretika und anderen Antihypertensiva abschwächen. Bei einigen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (z. B. dehydrierte Patienten oder ältere Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion) kann die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers und Hemmstoffen der Cyclooxygenase zu einer weiteren, üblicherweise reversiblen Verschlechterung der Nierenfunktion führen. Diese Wechselwirkungen sollten bei Patienten, die Etoricoxib und ACE-Hemmer gleichzeitig erhalten, beachtet werden.

Acetylsalicylsäure: In einer Studie mit gesunden Probanden hatte im Steady-State die Anwendung von 120 mg Etoricoxib einmal täglich keine Wirkung auf die thrombozytenaggregationshemmenden Eigenschaften von Acetylsalicylsäure (81 mg einmal täglich). Etoricoxib kann mit Acetylsalicylsäure in der zur kardiovaskulären Prophylaxe empfohlenen Dosierung kombiniert werden (niedrig dosierte Acetylsalicylsäure). Die gleichzeitige Anwendung von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure und Etoricoxib kann jedoch im Vergleich zur Monotherapie mit Etoricoxib vermehrt zu gastrointestinalen Ulzera oder anderen Komplikationen führen. Die gleichzeitige Anwendung von Etoricoxib mit Acetylsalicylsäure in *höheren* Dosen als den zur kardiovaskulären Prophylaxe empfohlenen oder mit anderen NSAR wird nicht empfohlen (siehe 5.1 und 4.4).

Ciclosporin und Tacrolimus: Die gleichzeitige Anwendung von Ciclosporin oder Tacrolimus mit Etoricoxib wurde nicht untersucht; jedoch kann die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel mit NSAR die nephrotoxischen Wirkungen von Ciclosporin oder Tacrolimus verstärken. Die Nierenfunktion sollte überwacht werden, wenn Etoricoxib zusammen mit einer von beiden Substanzen angewendet wird.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Wirkung von Etoricoxib auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Lithium: NSAR vermindern die renale Ausscheidung von Lithium und erhöhen dadurch die Plasmakonzentration von Lithium. Daher sollte die Konzentration von Lithium im Blut bei Bedarf engmaschig überwacht und die Lithiumdosis entsprechend angepasst werden, solange beide Arzneimittel angewendet werden und wenn das NSAR abgesetzt wird.

Methotrexat: In zwei Studien wurde die gleichzeitige Anwendung von 60 mg, 90 mg oder 120 mg Etoricoxib einmal täglich über sieben Tage hinweg bei Patienten untersucht, die Methotrexat in Dosen

von 7,5-20 mg einmal wöchentlich bei rheumatoider Arthritis erhielten. Etoricoxib 60 mg und 90 mg hatten keine Wirkung auf die Plasmakonzentrationen von Methotrexat oder seine renale Clearance. In einer Studie hatte Etoricoxib 120 mg keine Wirkung, in der anderen Studie aber erhöhte Etoricoxib 120 mg die Plasmakonzentration von Methotrexat um 28 % und verringerte die renale Clearance von Methotrexat um 13 %. Eine entsprechende Überwachung toxischer Methotrexat-Wirkungen ist daher angebracht, wenn Etoricoxib mit Methotrexat gleichzeitig verabreicht wird.

Orale Kontrazeptiva: Die 21 Tage lang dauernde gleichzeitige oder um 12 Stunden versetzte Anwendung, von Etoricoxib 120 mg und einem oralen Kontrazeptivum mit 35 µg Ethinylestradiol (EE) und 0,5-1 mg Norethindron erhöhte die Steady-State-AUC_{0-24hr} von EE um 50-60 %; die Norethindron-Konzentrationen stiegen jedoch im Allgemeinen nicht in einem klinisch relevanten Ausmaß an. Dieser Anstieg der EE-Konzentration bei gleichzeitiger Anwendung mit Etoricoxib ist bei der Wahl eines Kontrazeptivums zu bedenken. Ein Anstieg der EE-Exposition kann zu einer erhöhten Häufigkeit der spezifischen Nebenwirkungen oraler Kontrazeptiva führen (z. B. venöse thromboembolische Ereignisse bei Risikopatientinnen).

Prednison/Prednisolon: In Interaktionsstudien hatte Etoricoxib keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Prednison/Prednisolon.

Digoxin: Die einmal tägliche Anwendung von Etoricoxib 120 mg für 10 Tage veränderte bei gesunden Probanden weder die Steady-State- AUC_{0-24hr} noch die renale Ausscheidung von Digoxin. Die C_{max} von Digoxin stieg an (um ca. 33 %). Dieser Anstieg ist jedoch normalerweise für die meisten Patienten nicht von Bedeutung. Hoch-Risikopatienten für eine Digoxin-Toxizität sollten jedoch diesbezüglich überwacht werden, wenn Etoricoxib und Digoxin gleichzeitig verabreicht werden.

Wirkung von Etoricoxib auf Arzneimittel, die durch Sulfotransferasen metabolisiert werden

Etoricoxib ist ein Hemmer der humanen Sulfotransferase-Aktivität, insbesondere der SULT1E1, und es wurde gezeigt, dass es zu einem Anstieg der Serum-Konzentration von Ethinylestradiol führt. Da die Kenntnisse über die Wirkungen multipler Sulfotransferasen gegenwärtig begrenzt sind und die klinischen Konsequenzen für viele Arzneimittel noch untersucht werden, wird empfohlen, mit Vorsicht vorzugehen, wenn Etoricoxib gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln verabreicht wird, die hauptsächlich durch humane Sulfotransferasen metabolisiert werden (z. B. Salbutamol oral und Minoxidil).

Wirkung von Etoricoxib auf Arzneimittel, die durch CYP-Isoenzyme metabolisiert werden

Basierend auf *In-vitro*-Studien wird durch Etoricoxib keine Inhibition der Cytochrom(CYP)-P450-Isoenzyme 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 oder 3A4 erwartet. In einer Studie an gesunden Probanden veränderte die tägliche Anwendung von Etoricoxib 120 mg die hepatische CYP3A4-Aktivität nicht, wie mittels des Erythromycin-Atemtests gemessen wurde.

Wirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Etoricoxib

Die Metabolisierung von Etoricoxib erfolgt hauptsächlich über CYP-Enzyme. CYP3A4 scheint *in vivo* zur Metabolisierung von Etoricoxib beizutragen. *In-vitro*-Studien legen nahe, dass auch CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 und CYP2C19 die Hauptwege der Metabolisierung katalysieren können, jedoch wurden ihre Rollen noch nicht quantitativ *in vivo* untersucht.

Ketoconazol: Ketoconazol, ein starker Inhibitor von CYP3A4, verabreicht in Dosen von 400 mg einmal täglich über einen Zeitraum von 11 Tagen, hatte bei gesunden Probanden keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik einer Einzeldosis von 60 mg Etoricoxib (43%ige Vergrößerung der AUC).

Rifampicin: Die gleichzeitige Gabe von Etoricoxib und Rifampicin, einem starken Induktor der CYP-Enzyme, bewirkte eine 65%ige Abnahme der Plasmakonzentration von Etoricoxib. Diese Wechselwirkung kann zu einem Rückfall führen, wenn Etoricoxib und Rifampicin kombiniert werden.

Obwohl diese Angaben eine Dosiserhöhung nahelegen könnten, wurden höhere Dosierungen von Etoricoxib als für das jeweilige Anwendungsgebiet angegebene in Kombination mit Rifampicin nicht untersucht und können daher nicht empfohlen werden (siehe 4.2).

Antazida: Antazida beeinflussen die Pharmakokinetik von Etoricoxib nicht in einem klinisch relevanten Ausmaß.

4.6 Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Wie für andere Wirkstoffe, die bekanntermaßen die COX-2 hemmen, wird die Anwendung von Etoricoxib nicht für Frauen empfohlen, die versuchen schwanger zu werden.

Für Etoricoxib liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangerschaften vor. Tierstudien haben reproduktionstoxische Wirkungen aufgezeigt (siehe 5.3). Das Risikopotenzial für den Menschen während der Schwangerschaft ist nicht bekannt. Etoricoxib kann, wie andere Arzneimittel, die die Prostaglandinsynthese hemmen, während des letzten Trimenons der Schwangerschaft zu Wehenschwäche und zu einem vorzeitigen Verschluss des Ductus arteriosus Botalli führen. Die Anwendung von Etoricoxib in der Schwangerschaft ist kontraindiziert (siehe 4.3). Wird eine Frau während der Therapie schwanger, muss Etoricoxib abgesetzt werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Etoricoxib beim Menschen in der Muttermilch ausgeschieden wird. Etoricoxib wird in der Milch säugender Ratten ausgeschieden. Frauen, die Etoricoxib einnehmen, dürfen nicht stillen (siehe 4.3 and 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Untersuchungen zur Auswirkung von Etoricoxib auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Patienten, die unter Behandlung mit Etoricoxib Schwindel, Vertigo (Schwindelgefühl) oder Schläfrigkeit verspüren, sollten jedoch weder Auto fahren noch Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

In klinischen Studien wurde die Verträglichkeit von Etoricoxib bei etwa 4.800 Patienten untersucht, davon ca. 3.400 Patienten mit Arthrose, rheumatoider Arthritis oder chronischen Rückenschmerzen (ca. 600 Patienten mit Arthrose oder rheumatoider Arthritis wurden über ein Jahr oder länger behandelt).

In klinischen Studien über ein Jahr oder länger war das Nebenwirkungsprofil von Etoricoxib bei Patienten mit Arthrose oder rheumatoider Arthritis vergleichbar.

In einer klinischen Studie zu akuter Gichtarthritis wurden Patienten über acht Tage mit Etoricoxib 120 mg einmal täglich behandelt. Das Nebenwirkungsprofil war im Allgemeinen vergleichbar mit jenem in den kombinierten Studien zu Arthrose, rheumatoider Arthritis und chronischen Rückenschmerzen.

Folgende Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien, in denen Patienten mit Arthrose, rheumatoider Arthritis oder chronischen Rückenschmerzen bis zu 12 Wochen lang Etoricoxib 60 mg oder 90 mg erhielten, häufiger als unter Plazebo beobachtet, oder nach Markteinführung berichtet:

[*Sehr häufig (>1/10), häufig (≥1/100, <1/10), gelegentlich (≥1/1000, <1/100), selten (>1/10.000, <1/1.000), sehr selten (<1/10.000) einschließlich Einzelfälle*]

Infektionen und parasitäre Erkrankungen:

Gelegentlich: Gastroenteritis, Infektionen der oberen Atemwege, Harnwegsinfektionen.

Erkrankungen des Immunsystems:

Sehr selten: Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Angioödem, anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Gelegentlich: Appetitveränderungen, Ödeme/Flüssigkeitsretention, Gewichtszunahme.

Psychiatrische Erkrankungen:

Gelegentlich: Angstgefühl, Depressionen, Konzentrationsstörungen.

Erkrankungen des Nervensystems:

Häufig: Schwindel, Kopfschmerzen.

Gelegentlich: Geschmacksstörungen, Schlaflosigkeit, Parästhesie/Hypästhesie, Schläfrigkeit.

Augenerkrankungen:

Gelegentlich: Verschwommensehen.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:

Gelegentlich: Tinnitus.

Herzerkrankungen:

Gelegentlich: Herzinsuffizienz, unspezifische EKG-Veränderungen.

Sehr selten: Myokardinfarkt.

Gefäßerkrankungen:

Gelegentlich: Flush, Hypertonie.

Sehr selten: zerebrovaskulärer Insult.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Gelegentlich: Husten, Atemnot, Epistaxis.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Häufig: gastrointestinale Beschwerden (z. B. Bauchschmerzen, Blähungen, Sodbrennen) Diarrhö, Dyspepsie, Oberbauchbeschwerden, Übelkeit.

Gelegentlich: aufgeblähtes Abdomen, Säurereflux, Veränderung der Darmtätigkeit, Obstipation, trockener Mund, gastroduodenale Ulzera, Reizdarmsyndrom, Ösophagitis, Ulzera der Mundschleimhaut, Erbrechen.

Sehr selten: peptische Ulzera einschließlich Magen-Darm-Perforationen und –Blutungen (hauptsächlich bei älteren Patienten).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Gelegentlich: Ekchymose, Gesichtsoedeme, Pruritus, Hautausschlag.

Sehr selten: Urtikaria.

Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen:

Gelegentlich: Muskelkrämpfe/-spasmen, muskuloskeletale Schmerzen/Steifigkeit.

Erkrankungen der Nieren und der Harnwege:

Gelegentlich: Proteinurie.

Sehr selten: Niereninsuffizienz einschließlich Nierenversagen, nach Absetzen der Therapie in der Regel reversibel (siehe 4.4).

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden an der Applikationsstelle:

Häufig: Asthenie/Müdigkeit, grippeartige Erkrankung.

Gelegentlich: Schmerzen im Brustkorb.

Untersuchungen:

Häufig: Anstieg der ALT, Anstieg der AST.

Gelegentlich: Erhöhung des Harnstoff-Stickstoffs (BUN), Erhöhung der Kreatinkinase, Verminderung des Hämatokrits, Verminderung des Hämoglobins, Hyperkaliämie, Verringerung der Leukozyten, Verringerung der Thrombozyten, Anstieg des Serum-Kreatinins, Anstieg der Harnsäure.

Folgende schwerwiegende Nebenwirkungen wurden im Zusammenhang mit der Anwendung von NSAR berichtet und können für Etoricoxib nicht ausgeschlossen werden: Nephrotoxizität einschließlich interstitielle Nephritis und nephrotisches Syndrom; Lebertoxizität einschließlich Leberversagen und Gelbsucht; Haut- und Schleimhautreaktionen sowie schwere Hautreaktionen (siehe 4.4).

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien wurden keine Überdosierungen von Etoricoxib berichtet.

In klinischen Studien zeigten sich unter Einmalgabe von Etoricoxib bis zu einer Dosis von 500 mg sowie unter wiederholter Anwendung von Dosen bis zu 150 mg/Tag über 21 Tage keine bedeutsamen toxischen Wirkungen.

Im Fall einer Überdosierung sind die üblichen Maßnahmen, wie z. B. Entfernung des noch nicht resorbierten Arzneimittels aus dem Gastrointestinaltrakt, klinische Überwachung und ggf. Einleitung weiterer unterstützender Therapiemaßnahmen, angezeigt.

Etoricoxib ist nicht mittels Hämodialyse zu entfernen; es ist nicht bekannt, ob Etoricoxib mittels Peritonealdialyse eliminierbar ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiphlogistika, Antirheumatika, nicht steroidale Analgetika, Coxibe

ATC Code: MO1 AH 05

Etoricoxib ist innerhalb des klinischen Dosierungsbereichs ein oraler, selektiver Cyclooxygenase-2 (COX-2)-Hemmer.

In den klinischen Pharmakologiestudien zeigte sich unter ARCOXIA in Dosen bis zu 150 mg täglich eine dosisabhängige Hemmung der COX-2 ohne Hemmung der COX-1. Etoricoxib hemmte die Prostaglandinsynthese im Magen nicht und hatte keinen Einfluss auf die Thrombozytenfunktion.

Die Cyclooxygenase ist verantwortlich für die Prostaglandinbildung. Es wurden zwei Isoformen, COX-1 und COX-2, identifiziert. Die COX-2 ist diejenige Isoform des Enzyms, für die eine Induktion durch proinflammatorische Stimuli gezeigt wurde. Es wird postuliert, dass sie in erster Linie für die Synthese prostanerger Mediatoren im Rahmen von Schmerz, Entzündung und Fieber verantwortlich ist. Weiterhin spielt die COX-2 bei der Ovulation, der Implantation und beim Verschluss des Ductus arteriosus, bei der Regulierung der Nierenfunktion und bei Funktionen des Zentralnervensystems (Fieberinduktion, Schmerzempfindung und kognitive Funktionen) eine Rolle. Sie könnte auch bei der Abheilung von Ulzera eine Rolle spielen. Die COX-2 wurde in Geweben beim Menschen in der Umgebung von Magenerkrankungen gefunden; ihre Bedeutung im Rahmen des Heilungsprozesses von Ulzera ist jedoch nicht nachgewiesen.

Ca. 3.100 Patienten wurden mit Etoricoxib in Dosen ≥ 60 mg täglich über 12 Wochen oder länger behandelt. Es gab keinen erkennbaren Unterschied in der Häufigkeit schwerer thrombotischer kardiovaskulärer Ereignisse zwischen den Patienten unter Etoricoxib ≥ 60 mg, Plazebo oder NSAR (außer Naproxen). Bei Patienten unter Etoricoxib war die Häufigkeit dieser Ereignisse jedoch höher als bei denen unter Naproxen 500 mg zweimal täglich. Der Unterschied in der thrombozytenaggregationshemmenden Wirkung zwischen einigen COX-1-hemmenden NSAR und selektiven COX-2-Hemmern könnte möglicherweise von klinischer Relevanz für Patienten sein, die für thromboembolische Ereignisse besonders gefährdet sind. COX-2-Hemmer vermindern die Bildung von systemischen (und damit wahrscheinlich endothelialen) Prostacyclin ohne thrombozytäres Thromboxan zu beeinflussen. Die klinische Bedeutung dieser Beobachtungen ist noch nicht geklärt.

Etoricoxib 60 mg einmal täglich führte bei Arthrose-Patienten zu signifikanten Verbesserungen hinsichtlich Schmerz und in der Patientenbewertung des Krankheitsstatus. Diese Verbesserungen konnten bereits am zweiten Behandlungstag beobachtet werden und hielten bis zu 52 Wochen an.

Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis zeigten sich unter Etoricoxib 90 mg einmal täglich signifikante Verbesserungen hinsichtlich Schmerz, Entzündung und Beweglichkeit. Diese positiven Wirkungen hielten über die gesamte 12-wöchige Behandlungsdauer an.

Eine achttägige Behandlung mit Etoricoxib 120 mg einmal täglich bei Patienten mit akuter Gichtarthritis bewirkte eine Linderung mittlerer bis stärkster Gelenkschmerzen sowie einen Rückgang der Entzündung und war dabei vergleichbar mit Indometacin 50 mg dreimal täglich. Eine Schmerzlinderung war bereits vier Stunden nach Therapiebeginn zu beobachten.

In Studien mit spezifischem Design zur Bestimmung des Wirkungseintrittes trat die Wirkung von Etoricoxib bereits 24 Minuten nach Einnahme ein.

In zwei 12-wöchigen doppelblinden Endoskopiestudien war die kumulative Häufigkeit gastroduodenaler Ulzerationen unter Etoricoxib 120 mg einmal täglich signifikant geringer als bei Patienten unter Naproxen 500 mg zweimal täglich oder Ibuprofen 800 mg dreimal täglich. Im Vergleich zu Plazebo traten unter Etoricoxib mehr Ulzerationen auf.

Eine vorab spezifizierte, kombinierte Analyse von acht klinischen Studien mit ca. 4.000 Patienten, die an Arthrose, rheumatoider Arthritis oder chronischen Rückenschmerzen litten, wertete die Häufigkeit folgender Endpunkte aus:

- 1) Studienabbruch aufgrund von Symptomen im oberen Gastrointestinaltrakt
- 2) Studienabbruch wegen einer gastrointestinalen Nebenwirkung
- 3) Neueinstellung auf gastroprotektive Arzneimittel
- 4) Neueinstellung auf jegliche Arzneimittel zur Therapie von gastrointestinalen Erkrankungen

Unter Etoricoxib (60 mg, 90 mg oder 120 mg täglich) war im Vergleich zu Patienten, die mit Naproxen 500 mg zweimal täglich oder mit Diclofenac 50 mg dreimal täglich behandelt wurden, eine ca. 50%ige Risikoreduktion hinsichtlich dieser Endpunkte zu verzeichnen. Zwischen Etoricoxib und Plazebo waren keine statistisch signifikanten Unterschiede festzustellen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Oral verabreichtes Etoricoxib wird gut resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt ca. 100 %. Die maximale Plasmakonzentration (geometrisches Mittel von $C_{\max} = 3,6 \mu\text{g/ml}$) wird nach einer Gabe von 120 mg einmal täglich nach Erreichen des Steady-State beim Erwachsenen unter Nüchternbedingungen nach ca. einer Stunde (T_{\max}) erreicht. Der geometrische Mittelwert der Konzentrations-Zeit-Kurve ($AUC_{0-24\text{hr}}$) beträgt $37,8 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Die Pharmakokinetik von Etoricoxib verläuft innerhalb des klinischen Dosierungsbereichs linear.

Die Einnahme mit Nahrung (fettreiche Mahlzeit) hatte keinen Effekt auf den Grad der Resorption von Etoricoxib nach Einnahme einer Dosis von 120 mg. Die Resorptionsrate wurde beeinflusst, so dass die C_{\max} um 36 % verringert und die T_{\max} um 2 Stunden verlängert wurde. Diese Daten werden nicht als

klinisch bedeutsam erachtet. In klinischen Studien wurde Etoricoxib ohne Rücksicht auf die Nahrungsaufnahme verabreicht.

Verteilung

Etoricoxib wird beim Menschen in einem Konzentrationsbereich zwischen 0,05-5 µg/ml zu ca. 92 % an Plasmaproteine gebunden. Das Verteilungsvolumen im Steady-State (V_{dss}) beim Menschen beträgt ca. 120 l.

Etoricoxib ist bei Ratten und Kaninchen plazentagängig und überwindet bei Ratten die Blut-Hirn-Schranke.

Metabolismus

Etoricoxib wird weitgehend metabolisiert, weniger als 1 % der Ausgangssubstanz wird im Urin wiedergefunden. Der Hauptweg der Metabolisierung für die Bildung des 6'-Hydroxymethyl-Derivates wird durch CYP-Enzyme katalysiert. CYP3A4 scheint *in vivo* zur Metabolisierung von Etoricoxib beizutragen. *In-vitro-Studien* legen nahe, dass auch CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 und CYP2C19 die Hauptmetabolisierung katalysieren können, jedoch wurden ihre Rollen noch nicht quantitativ *in vivo* untersucht.

Beim Menschen wurden fünf Metaboliten identifiziert. Der Hauptmetabolit von Etoricoxib ist das 6'-Carboxylsäure-Derivat, das oxidativ aus dem 6'-Hydroxymethyl-Derivat gebildet wird. Diese Hauptmetaboliten weisen entweder keine messbare Aktivität oder nur eine schwache Aktivität bei der Hemmung der COX-2 auf. Keiner dieser Metaboliten hemmt die COX-1.

Elimination

Nach intravenöser Verabreichung einer radioaktiv markierten Einzeldosis von 25 mg Etoricoxib an gesunde Probanden wurden 70 % der Radioaktivität im Urin und 20 % in den Faeces wiedergefunden, vor allem in Form von Metaboliten. Weniger als 2 % wurden unverändert wiedergefunden.

Die Elimination von Etoricoxib erfolgt fast ausschließlich über Metabolisierung gefolgt von renaler Ausscheidung. Steady-State-Konzentrationen von Etoricoxib werden nach einmal täglicher Verabreichung von 120 mg innerhalb von sieben Tagen erreicht; das Akkumulationsverhältnis beträgt etwa 2, was einer Akkumulationshalbwertszeit von ca. 22 Stunden entspricht. Die geschätzte Plasma-Clearance beträgt ca. 50 ml/min nach intravenöser Verabreichung einer 25 mg-Dosis.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten: Die Pharmakokinetik ist bei älteren (65 Jahre und älter) und jüngeren Patienten vergleichbar.

Geschlecht: Die Pharmakokinetik von Etoricoxib ist bei Männern und Frauen vergleichbar.

Leberinsuffizienz: Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score 5-6), die Etoricoxib 60 mg einmal täglich erhielten, war die mittlere AUC um ca. 16 % größer als bei gesunden Probanden unter demselben Behandlungsregime. Bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score 7-9), die **jeden zweiten Tag** 60 mg Etoricoxib erhielten, entsprach die mittlere AUC jener gesunder Probanden, die 60 mg Etoricoxib einmal täglich erhielten. Für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score ≥ 10) liegen keine klinischen oder pharmakokinetischen Studiendaten vor (siehe 4.2 und 4.3).

Niereninsuffizienz: Die Pharmakokinetik einer Einzeldosis von 120 mg Etoricoxib bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Niereninsuffizienz oder dialysepflichtigen Patienten mit einer Niereninsuffizienz im Endstadium unterschied sich nicht signifikant von der bei gesunden Probanden. Der Anteil der Hämodialyse an der Elimination war zu vernachlässigen (Dialyse-Clearance ca. 50 ml/min) (siehe 4.3 und 4.4).

Kinder: Die Pharmakokinetik von Etoricoxib wurde bei Kindern (< 12 Jahre) nicht untersucht.

In einer Pharmakokinetik-Studie (n = 16) mit Jugendlichen (12-17 Jahre alt) entsprach die Pharmakokinetik bei den Jugendlichen mit einem Gewicht von 40-60 kg unter Etoricoxib 60 mg einmal täglich und bei denen mit einem Gewicht über 60 kg unter Etoricoxib 90 mg einmal täglich etwa der Pharmakokinetik von Erwachsenen unter Etoricoxib 90 mg einmal täglich. Verträglichkeit und Wirksamkeit von Etoricoxib wurden bei pädiatrischen Patienten nicht untersucht (siehe 4.2 *Anwendung bei Kindern und Jugendlichen*).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In präklinischen Studien erwies sich Etoricoxib nicht als genotoxisch. Bei Mäusen war Etoricoxib nicht kanzerogen. Bei Ratten entwickelten sich nach täglicher Verabreichung über ca. 2 Jahre von mehr als dem Doppelten der täglichen Humandosis [90 mg] (basierend auf der systemischen Exposition) hepatozelluläre Adenome und Follikelzelladenome der Schilddrüse. Die bei Ratten beobachteten hepatozellulären Adenome und Follikelzelladenome der Schilddrüse werden als Folge eines für Ratten spezifischen Mechanismus, der in Beziehung zu der hepatischen CYP-Enzyminduktion steht, angesehen. Beim Menschen wurde keine hepatische CYP3A-Enzyminduktion durch Etoricoxib nachgewiesen.

Bei Ratten nahm die gastrointestinale Toxizität von Etoricoxib mit Dosierung und Expositionszeit zu. In der 14-wöchigen Toxizitätsstudie verursachte Etoricoxib gastrointestinale Ulzera bei Expositionen die höher waren als die beim Menschen bei therapeutischer Dosierung beobachtete. In der 53- und der 106-wöchigen Toxizitätsstudie wurden gastrointestinale Ulzera auch bei Expositionen gesehen, die den beim Menschen unter therapeutischer Dosierung beobachteten vergleichbar waren. Bei hoher Exposition wurden beim Hund renale und gastrointestinale Anomalien gesehen.

Etoricoxib erwies sich in Reproduktionsstudien an Ratten bei Dosierungen von 15 mg/kg/Tag als nicht teratogen (dies entspricht ca. dem 1,5fachen der täglichen Humandosis [90 mg], basierend auf der systemischen Exposition). Bei Kaninchen wurden keine behandlungsbedingten äußerlichen oder skeletalen Missbildungen der Feten gesehen. Bei mit Etoricoxib behandelten Kaninchen wurde eine geringe, nicht dosisabhängige Inzidenz kardiovaskulärer Missbildungen beobachtet. Der Zusammenhang mit der Behandlung ist ungeklärt. Bei Ratten und Kaninchen wurden bei systemischen Expositionen, die vergleichbar oder geringer waren als diejenigen bei der täglichen Humandosis [90 mg], keine Auswirkungen auf den Embryo oder Feten beobachtet. Jedoch wurde eine Abnahme der embryo/fetalen Überlebensrate bei Expositionen, die größer oder gleich dem 1,5fachen der Humanexposition waren, beobachtet (siehe 4.3 und 4.6).

Etoricoxib wird in der Milch säugender Ratten in Konzentrationen, die ca. dem doppelten der Plasmakonzentration entsprechen, ausgeschieden. Bei Jungtieren wurde eine Verringerung des Körpergewichts nach einer Exposition mit Milch von Muttertieren, die Etoricoxib während der Laktation erhielten, festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Hilfsstoffe

Tablettenkern: Calciumhydrogenphosphat (wasserfrei), Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat, Mikrokristalline Cellulose.

Tablettenüberzug: Carnaubawachs, Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Titandioxid (E 171), Triacetin. Die 60-mg- und 120-mg-Filtabletten enthalten ferner Eisenoxidhydrat x H₂O (E 172, gelb) und Indigocarmin (E 132).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Flaschen: Behältnis dicht verschlossen halten.

Blister: In der Originalverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

Aluminum/Aluminium Blister in Packungen zu 2, 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 98 oder 100 Filmtabletten.

Aluminum/Aluminium Blister (Unit-Dose-Packungen) in Packungen zu 50 oder 100 Filmtabletten.

Weißer, runde HDPE-Flaschen mit weißem Polypropylenverschluss zu 30 oder 90 Filmtabletten.

Möglicherweise werden nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Hinweise für die Handhabung

Keine besonderen Vorkehrungen erforderlich.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

MSD SHARP & DOHME GMBH
Lindenplatz 1
85540 Haar

Postanschrift:
Postfach 1202
85530 Haar

Telefon: 0800/673 673 673
Telefax: 0800/673 673 329
E-Mail: e-mail@msd.de

Mitvertrieb durch:

MSD CHIBROPHARM GMBH
85530 Haar

DIECKMANN ARZNEIMITTEL GMBH
85530 Haar

CHIBRET PHARMAZEUTISCHE GMBH
85530 Haar

VARIPHARM ARZNEIMITTEL GMBH
85530 Haar

8. ZULASSUNGSNUMMERN

9. DATUM DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION

November 2003

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS / APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig.

Diese Arzneimittel enthalten einen Stoff, dessen Wirkungen in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt sind. Deshalb hat der pharmazeutische Unternehmer dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte einen Erfahrungsbericht nach §49 Abs. 6 AMG vorzulegen.

ACX-GPC-2003 11 21/EUSPC-ACX-112003

ACX-D-

INR: 10018/11-2003