

ANHANG I

**VERZEICHNIS DER NAMEN, DARREICHUNGSFORMEN UND STÄRKEN DES
ARZNEIMITTELS, DER ART DER ANWENDUNG UND DER ZULASSUNGSINHABER IN
DEN MITGLIEDSTAATEN SOWIE IN NORWEGEN UND ISLAND**

<u>EU-Mitgliedsstaat</u>	<u>Zulassungsinhaber</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	60mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Österreich	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Österreich	Arcoxia	90mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Österreich	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Österreich	Arcoxia	120mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Österreich	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Österreich	Auxib	60mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Österreich	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Österreich	Auxib	90mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Österreich	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Österreich	Auxib	120mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Belgien	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brüssel Belgien	Arcoxia	60 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen

<u>EU-Mitgliedsstaat</u>	<u>Zulassungsinhaber</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 Brüssel Belgien	Arcoxia	90 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Belgien	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brüssel Belgien	Arcoxia	120 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Belgien	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brüssel Belgien	Ranaxox	60 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Belgien	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brüssel Belgien	Ranaxox	90 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Belgien	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brüssel Belgien	Ranaxox	120 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Zypern	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Niederlande	Arcoxia	60 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen

<u>EU-Mitgliedsstaat</u>	<u>Zulassungsinhaber</u>	<u>Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Zypern	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Niederlande	Arcoxia	90 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Zypern	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Niederlande	Arcoxia	120 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Tschechische Republik	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Niederlande	Arcoxia	60 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Tschechische Republik	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Niederlande	Arcoxia	90 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Tschechische Republik	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Niederlande	Arcoxia	120 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Dänemark	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Niederlande	Arcoxia	60 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen

<u>EU-Mitgliedsstaat</u>	<u>Zulassungsinhaber</u>	<u>Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Dänemark	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Niederlande	Arcoxia	90 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Dänemark	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Niederlande	Arcoxia	120 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Estland	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Estland	Arcoxia	60 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Estland	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Estland	Arcoxia	90 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Estland	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Estland	Arcoxia	120 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Finnland	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Niederlande	Arcoxia	60mg	Filmtablette	Zum Einnehmen

<u>EU-Mitgliedsstaat</u>	<u>Zulassungsinhaber</u>	<u>Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Finnland	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Niederlande	Arcoxia	90mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Finnland	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Niederlande	Arcoxia	120mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Finnland	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Niederlande	Turox	60mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Finnland	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Niederlande	Turox	90mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Finnland	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Niederlande	Turox	120mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Deutschland	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Deutschland	Etoricoxib MSD	120 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen

<u>EU-Mitgliedsstaat</u>	<u>Zulassungsinhaber</u>	<u>Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Deutschland	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Deutschland	Etoricoxib MSD	90 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Deutschland	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Deutschland	Etoricoxib MSD	60 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Deutschland	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Deutschland	Auxib	120 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Deutschland	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Deutschland	Auxib	90 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Deutschland	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Deutschland	Auxib	60 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Deutschland	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Deutschland	Arcoxia	120 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Deutschland	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Deutschland	Arcoxia	90 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen

<u>EU-Mitgliedsstaat</u>	<u>Zulassungsinhaber</u>	<u>Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Deutschland	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Deutschland	Arcoxia	60 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Griechenland	Vianex S.A Tatoiou Street 18 Km Athen-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Athen Griechenland	Arcoxia	60mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Griechenland	Vianex S.A Tatoiou Street 18 Km Athen-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Athen Griechenland	Arcoxia	90mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Griechenland	Vianex S.A Tatoiou Street 18 Km Athen-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Athen Griechenland	Arcoxia	120mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Griechenland	Vianex S.A Tatoiou Street 18 Km Athen-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Athen Griechenland	Turox	60mg	Filmtablette	Zum Einnehmen

<u>EU-Mitgliedsstaat</u>	<u>Zulassungsinhaber</u>	<u>Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Griechenland	Vianex S.A Tatoiou Street 18 Km Athen-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Athen Griechenland	Turox	90mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Griechenland	Vianex S.A Tatoiou Street 18 Km Athen-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Athen Griechenland	Turox	120mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Ungarn	MSD Ungarn Ltd. Alkotás utca 50 H-1123 Budapest Ungarn	Arcoxia	60 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Ungarn	MSD Ungarn Ltd. Alkotás utca 50 H-1123 Budapest Ungarn	Arcoxia	90 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Ungarn	MSD Ungarn Ltd. Alkotás utca 50 H-1123 Budapest Ungarn	Arcoxia	120 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Island	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Niederlande	Arcoxia	60 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen

<u>EU-Mitgliedsstaat</u>	<u>Zulassungsinhaber</u>	<u>Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Island	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Niederlande	Arcoxia	90 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Island	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Niederlande	Arcoxia	120 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Irland	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Vereinigtes Königreich	Arcoxia	60 mg	Tablette	Zum Einnehmen
Irland	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Vereinigtes Königreich	Arcoxia	90 mg	Tablette	Zum Einnehmen
Irland	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Vereinigtes Königreich	Arcoxia	120 mg	Tablette	Zum Einnehmen
Italien	Merck Sharp E Dohme Italia S.p.A Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Rom Italien	Arcoxia	60mg	Filmtablette	Zum Einnehmen

<u>EU-Mitgliedsstaat</u>	<u>Zulassungsinhaber</u>	<u>Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Italien	Merck Sharp E Dohme Italia S.p.A Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Rom Italien	Arcoxia	90mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Italien	Merck Sharp E Dohme Italia S.p.A Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Rom Italien	Arcoxia	120mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Italien	Istituto Gentili S.p.A. Via Benedetto Croce, 37 I-56125 Pisa Italien	Algix	60mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Italien	Istituto Gentili S.p.A. Via Benedetto Croce, 37 I-56125 Pisa Italien	Algix	90mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Italien	Istituto Gentili S.p.A. Via Benedetto Croce, 37 I-56125 Pisa Italien	Algix	120mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Italien	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Rom Italien	Recoxib	60mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Italien	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Rom Italien	Recoxib	90mg	Filmtablette	Zum Einnehmen

<u>EU-Mitgliedsstaat</u>	<u>Zulassungsinhaber</u>	<u>Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Italien	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Rom Italien	Recoxib	120mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Italien	Addenda Pharma S.r.l. Via dei Santi Pietro e Paolo, 30 00144 Rom Italien	Tauxib	60mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Italien	Addenda Pharma S.r.l. Via dei Santi Pietro e Paolo, 30 00144 Rom Italien	Tauxib	90mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Italien	Addenda Pharma S.r.l. Via dei Santi Pietro e Paolo, 30 00144 Rom Italien	Tauxib	120mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Lettland	SIA "Merck Sharp & Dohme Latvija" Skanstes iela 13 LV-1013 Riga Lettland	Arcoxia	60 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Lettland	SIA "Merck Sharp & Dohme Latvija" Skanstes iela 13 LV-1013 Riga Lettland	Arcoxia	90 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Lettland	SIA "Merck Sharp & Dohme Latvija" Skanstes iela 13 LV-1013 Riga Lettland	Arcoxia	120mg	Filmtablette	Zum Einnehmen

<u>EU-Mitgliedsstaat</u>	<u>Zulassungsinhaber</u>	<u>Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Litauen	Merck Sharp & Dohme UAB, Litauen Gelezinio Vilko 18A 01112 Vilnius Litauen	Aroxia	60 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Litauen	Merck Sharp & Dohme UAB, Litauen Gelezinio Vilko 18A 01112 Vilnius Litauen	Aroxia	90 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Litauen	Merck Sharp & Dohme UAB, Litauen Gelezinio Vilko 18A 01112 Vilnius Litauen	Aroxia	120 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Luxemburg	Merck Sharp&Dohme s.a. 1180, Chaussée de Waterloo B-1135 Brüssel Belgien	Aroxia	60 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Luxemburg	Merck Sharp&Dohme s.a. 1180, Chaussée de Waterloo B-1135 Brüssel Belgien	Aroxia	90 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Luxemburg	Merck Sharp&Dohme s.a. 1180, Chaussée de Waterloo B-1135 Brüssel Belgien	Aroxia	120 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Luxemburg	Merck Sharp&Dohme s.a. 1180, Chaussée de Waterloo B-1135 Brüssel Belgien	Ranacox	60 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen

<u>EU-Mitgliedsstaat</u>	<u>Zulassungsinhaber</u>	<u>Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Luxemburg	Merck Sharp&Dohme s.a. 1180, Chaussée de Waterloo B-1135 Brüssel Belgien	Ranacox	90 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Luxemburg	Merck Sharp&Dohme s.a. 1180, Chaussée de Waterloo B-1135 Brüssel Belgien	Ranacox	120mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Malta	Merck Sharp & Dohme Limited Hertfordshire Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Vereinigtes Königreich	Arcoxia	60mg	Tablette	Zum Einnehmen
Malta	Merck Sharp & Dohme Limited Hertfordshire Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Vereinigtes Königreich	Arcoxia	90mg	Tablette	Zum Einnehmen
Malta	Merck Sharp & Dohme Limited Hertfordshire Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Vereinigtes Königreich	Arcoxia	120mg	Tablette	Zum Einnehmen
Niederlande	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Niederlande	Arcoxia	60 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen

<u>EU-Mitgliedsstaat</u>	<u>Zulassungsinhaber</u>	<u>Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Niederlande	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Niederlande	Arcoxia	90 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Niederlande	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Niederlande	Arcoxia	120 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Niederlande	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Niederlande	Auxib	60 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Niederlande	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Niederlande	Auxib	90 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Niederlande	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Niederlande	Auxib	120 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Norwegen	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Niederlande	Arcoxia	60 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen

<u>EU-Mitgliedsstaat</u>	<u>Zulassungsinhaber</u>	<u>Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Norwegen	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Niederlande	Arcoxia	90 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Norwegen	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Niederlande	Arcoxia	120 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Polen	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Puławska 303 02-785 Warszawa Polen	Arcoxia	60 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Polen	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Puławska 303 02-785 Warszawa Polen	Arcoxia	90 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Polen	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Puławska 303 02-785 Warszawa Polen	Arcoxia	120 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda Quinta Da Fonte Edifício Vasco da Gama, nº19, Porto Salvo 2770-192 Paço d'Arcos Portugal	Arcoxia	60 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen

<u>EU-Mitgliedsstaat</u>	<u>Zulassungsinhaber</u>	<u>Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda Quinta Da Fonte Edificio Vasco da Gama, n°19, Porto Salvo 2770-192 Paço d´Arcos Portugal	Arcoxia	90 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda Quinta Da Fonte Edificio Vasco da Gama, n°19, Porto Salvo 2770-192 Paço d´Arcos Portugal	Arcoxia	120 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Portugal	Bial-Portela & Ca., S.A. Av. Da Siderurgia Nacional 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugal	Exxiv	60 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Portugal	Bial-Portela & Ca., S.A. Av. Da Siderurgia Nacional 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugal	Exxiv	90 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Portugal	Bial-Portela & Ca., 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 Edificio Vasco da Gama, n°19, Porto Salvo 2770-192 Paço d´Arcos Portugal	Turox	60 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen

<u>EU-Mitgliedsstaat</u>	<u>Zulassungsinhaber</u>	<u>Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Portugal	Farmacox-Companhia Farmacêutica, Lda. Quinta Da Fonte Edificio Vasco da Gama, n°19, Porto Salvo 2770-192 Paço d´Arcos Portugal	Turox	90 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Portugal	Farmacox-Companhia Farmacêutica, Lda. Quinta Da Fonte Edificio Vasco da Gama, n°19, Porto Salvo 2770-192 Paço d´Arcos Portugal	Turox	120 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Slowakei	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Niederlande	Arcoxia	60 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Slowakei	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Niederlande	Arcoxia	90 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Slowakei	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Niederlande	Arcoxia	120 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Slowenien	Merck sharp & Dohme Ltd. Šmartinska cesta 140 SI-1000 Ljubljana Slowenien	Arcoxia	60 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen

<u>EU-Mitgliedsstaat</u>	<u>Zulassungsinhaber</u>	<u>Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Slowenien	Merck sharp & Dohme Ltd. Šmartinska cesta 140 SI-1000 Ljubljana Slowenien	Arcoxia	90 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Slowenien	Merck sharp & Dohme Ltd. Šmartinska cesta 140 SI-1000 Ljubljana Slowenien	Arcoxia	120 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Spanien	Merck Sharp & Dohme de España S.A. Josefa Valcárcel 38 Madrid 28027 Spanien	Arcoxia	60mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Spanien	Merck Sharp & Dohme de España S.A. Josefa Valcárcel 38 Madrid 28027 Spanien	Arcoxia	90mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Spanien	Merck Sharp & Dohme de España S.A. Josefa Valcárcel 38 Madrid 28027 Spanien	Arcoxia	120mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Spanien	Laboratorios Abelló S.A. Josefa Valcárcel 38 Madrid 28027 Spanien	Exxiv	60mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Spanien	Laboratorios Abelló S.A. Josefa Valcárcel 38 Madrid 28027 Spanien	Exxiv	90mg	Filmtablette	Zum Einnehmen

<u>EU-Mitgliedsstaat</u>	<u>Zulassungsinhaber</u>	<u>Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Spanien	Laboratorios Abelló S.A. Josefa Valcárcel 38 Madrid 28027 Spanien	Exxiv	120mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Schweden	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Niederlande	Arcoxia	60 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Schweden	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Niederlande	Arcoxia	90 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Schweden	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Niederlande	Arcoxia	120 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Schweden	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Niederlande	Turox	60 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Schweden	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Niederlande	Turox	90 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen

<u>EU-Mitgliedsstaat</u>	<u>Zulassungsinhaber</u>	<u>Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Schweden	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Niederlande	Turox	120 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
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

<u>EU-Mitgliedsstaat</u>	<u>Zulassungsinhaber</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	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 Königreich	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Vereinigtes Königreich	Exxiv	90 mg	Tablette	Zum Einnehmen
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

<u>EU-Mitgliedsstaat</u>	<u>Zulassungsinhaber</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	Turox	120 mg	Tablette	Zum Einnehmen

ANHANG II

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG DER EMEA FÜR DIE ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN FÜR DIE ÄNDERUNG DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Im September 2004 teilte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Rofecoxib (ein selektiver COX-2-Hemmer) der EMEA mit, dass neue Daten aus klinischen Studien (APPROVe) auf ein Risiko thrombotischer kardiovaskulärer Ereignisse hinweisen. Diese Daten führten zur weltweiten Marktrücknahme von Vioxx (Rofecoxib) durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen am 30. September 2004 und warfen Fragen zur kardiovaskulären Sicherheit anderer COX-2-Hemmer auf.

Nach Beratungen in der Plenarsitzung des CHMP im Oktober 2004 empfahl die Europäische Kommission, diese Frage der öffentlichen Gesundheit zu sämtlichen Aspekten der kardiovaskulären Sicherheit, einschließlich thrombotischer und kardierenaler Ereignisse für dezentral zugelassene Arzneimittel, die Celecoxib, Etoricoxib oder Lumiracoxib enthalten, in Gemeinschaftsverfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EC in der aktuellen Fassung zu bewerten, und zentral zugelassene Arzneimittel, die Celecoxib (Onsenal), Parecoxib (Dynastat/Rayzon) oder Valdecoxib (Bextra/Valdyn) enthalten, einem Prüfverfahren nach Artikel 18 der Verordnung des Rates (EWG) Nr. 2309/93 in der aktuellen Fassung zu unterziehen. Diese Verfahren wurden im November 2004 eingeleitet.

In der Sitzung des CHMP im Februar 2005 fanden Erörterungen zur kardiovaskulären Sicherheit statt. Der CHMP kam überein, dass eine Notfallmaßnahme (Urgent Safety Restriction) zur kardiovaskulären Sicherheit erforderlich war, um neue Gegenanzeigen aufzunehmen und die Warnhinweise und Informationen zu Nebenwirkungen in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zu verschärfen. Diese Notfallmaßnahme wurde am 16. Februar 2005 eingeleitet und am 17. Februar 2005 abgeschlossen.

Am 7. April 2005 forderten die Food and Drug Administration (FDA) und die EMEA Pfizer auf, Bextra (Valdecoxib) in Eigeninitiative vom Markt zu nehmen und Pfizer stimmte zu, den Verkauf und die Vermarktung von Bextra weltweit auszusetzen, bis weitere Erörterungen über das Nutzen-Risiko-Verhältnis aufgrund von Daten zu schwerwiegenden Hautreaktionen abgeschlossen sind.

Am 20. April 2005 legte Pfizer bei einer mündlichen Anhörung Daten zu schwerwiegenden Hautreaktionen für Valdecoxib vor.

Auf Verlangen der Europäischen Kommission wurde der Umfang der laufenden Klassenüberprüfung um die Beurteilung von schwerwiegenden Hautreaktionen zusätzlich zu den kardiovaskulären Sicherheitsaspekten erweitert.

Zwischen November 2004 und Juni 2005 hat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen gegenüber dem CHMP in mündlichen Anhörungen am 18. Januar und 15. Februar 2005 zu kardiovaskulären und dermatologischen Sicherheitsaspekten für Etoricoxib Stellung genommen.

Am 23. Juni 2005 kam der CHMP zu folgenden Schlussfolgerungen:

- Nach der Bewertung
 - der neuen Daten zu Rofecoxib aus der klinischen APPROVe-Studie, die ein Risiko thrombotischer kardiovaskulärer Ereignisse erkennen ließen;
 - der neuen Daten zu Celecoxib aus der APC-Studie, die ein erhöhtes dosisabhängiges Risiko schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse vermuten ließen;
 - der Daten zu Valdecoxib und Parecoxib aus der CABG- (Coronary Artery Bypass Graft) und der CABG-II-Studie, in denen sich eine höhere Rate schwerwiegender kardiovaskulärer thromboembolischer Ereignisse der Parecoxib/Valdecoxib-Behandlungsgruppe im Vergleich zu der mit Placebo behandelten Patientengruppe zeigte;

- der Daten zu Etoricoxib aus der EDGE-Studie und aus gepoolten Analysen anderer klinischer Studien, die einen Zusammenhang mit einem höheren thrombotischen Risiko als bei Naproxen vermuten ließen;
- der Daten zu Lumiracoxib in der TARGET-Studie, die einen geringfügigen Anstieg thrombotischer Ereignisse (insbesondere Myokardinfarkt) gegenüber Naproxen vermuten ließen;

zeigen alle verfügbaren Daten ein erhöhtes Risiko kardiovaskulärer Nebenwirkungen für COX-2-Hemmer als Klasse; der CHMP stimmte darin überein, dass ein Zusammenhang zwischen Einnahmedauer und Dosierung und der Wahrscheinlichkeit einer kardiovaskulären Reaktion besteht.

- Laut der Beurteilung der Daten zu schwerwiegenden Hautreaktionen steht Etoricoxib mit einem relativ geringen Risiko für schwerwiegende Hautreaktionen in Verbindung. Jedoch basieren die gegenwärtigen Schätzungen auf begrenzt verfügbaren Daten, und das Ausmaß der Untererfassung ist nicht quantifizierbar.

Der CHMP bestätigte die Änderungen in der Produktinformation, die bereits im Rahmen einer Typ II-Variation im Anschluss an die Notfallmaßnahme vom Februar im Mai 2005 umgesetzt worden waren und verlangte weitere zusätzliche Änderungen.

Die Änderungen der Produktinformation in Bezug auf kardiovaskuläre Reaktionen lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- Aufnahme eines Hinweises, dass bei der Entscheidung über die Verschreibung eines selektiven COX-2-Hemmers das Gesamtrisiko für den einzelnen Patienten berücksichtigt werden muss;
- Aufnahme eines Hinweises, dass Verordner die niedrigste wirksame Dosis über einen möglichst kurzen Zeitraum einsetzen sollten und dass die Notwendigkeit der Schmerzlinderung wiederholt neu bewertet werden sollte;
- Aufnahme der Gegenanzeigen: *Klinisch gesicherte koronare Herzerkrankungen und/oder zerebrovaskuläre Erkrankungen und periphere arterielle Verschlusskrankheit*;
- Aufnahme eines Warnhinweises zu klinischen Studien, die erkennen lassen, dass selektive COX-2-Hemmer mit einem Risiko für thrombotische Ereignisse (insbesondere Myokardinfarkt und Schlaganfall) im Vergleich zu Placebo und einigen NSAR verknüpft sein könnten;
- Aufnahme eines Warnhinweises für Patienten mit Risikofaktoren für Herzerkrankungen wie Hypertonie, Hyperlipidämie (hohe Cholesterinspiegel), Diabetes mellitus und Rauchen;
- Aufnahme eines Warnhinweises für Verordner, ein Absetzen der Behandlung zu erwägen, wenn während der Behandlung bei dem Patienten Verschlechterungen in den beschriebenen Organfunktionen auftreten;
- Aufnahme eines Warnhinweises für Verordner in Bezug auf Bluthochdruck und die Überwachung des Blutdrucks während der Behandlung mit Etoricoxib; bei einem signifikantem Blutdruckanstieg sind alternative Therapien zu erwägen;
- Aufnahme eines Warnhinweises für Verordner, NSAR-Arzneimittel in Verbindung mit ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten mit gebührender Vorsicht zu verschreiben.

Die Änderungen der Produktinformation im Zusammenhang mit schwerwiegenden Hautreaktionen (SCAR= Serious Cutaneous Adverse Reactions) lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- Aufnahme eines Warnhinweises, in dem mitgeteilt wird, dass Hautreaktionen in der Mehrzahl der Fälle innerhalb des ersten Behandlungsmonats auftreten;
- Aufnahme eines Warnhinweises für Patienten mit einer Arzneimittelallergie in der Vorgeschichte;
- Verschärfung eines Warnhinweises zur Betonung, dass es bei COX-2-Hemmern bereits zu schwerwiegenden Hautreaktionen mit letalem Ausgang gekommen ist;
- Aufnahme einer ausführlicheren Beschreibung der ersten Anzeichen von Hautreaktionen, die zum Absetzen der Behandlung führen sollten.

BEGRÜNDUNG FÜR DIE ÄNDERUNG DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Der CHMP

- ist der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Arzneimitteln, die Etoricoxib enthalten, für die genehmigten Anwendungsgebiete, weiterhin positiv ist und die Genehmigungen für das Inverkehrbringen gemäß den überarbeiteten Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels, (siehe Anhang III des CHMP-Gutachtens) aufrechterhalten werden sollen;
- schlussfolgert, dass die kardiovaskuläre Sicherheit sowie schwerwiegende Hautreaktionen kontinuierlich und sorgfältig beobachtet und beurteilt werden sollen;
- empfiehlt Folgemaßnahmen zur weiteren Untersuchung der Sicherheit von Etoricoxib.

ANHANG III

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Anmerkung: Diese Zusammenfassung der Produktmerkmale entspricht der Version, die der Kommissionsentscheidung zum Artikel 31 für Arzneimittel die Etoricoxibhaltigen arneimitteln enthalten. Dieser Text war zu diesem Zeitpunkt gültig.

Nach der Kommissionsentscheidung werden die zuständigen Aufsichtsbehörden der Mitgliedsstaaten die Produktinformation gegebenenfalls überarbeiten. Aus diesem Grunde kann es sein, dass diese Zusammenfassung der Produktmerkmale nicht dem endgültigen Text entspricht.

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

<PRODUKTNAME (siehe Annex 1)> 60 mg Filmtabletten

<PRODUKTNAME (siehe Annex 1)> 90 mg Filmtabletten

<PRODUKTNAME (siehe Annex 1)> 120 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Sonstige Bestandteile siehe unter Abschnitt 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.

Bei der Entscheidung, einen selektiven COX-2-Hemmer zu verschreiben, muss das individuelle Gesamtrisiko des Patienten (siehe 4.3 und 4.4) berücksichtigt werden.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

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

Arthrose

Die empfohlene Dosis beträgt 60 mg einmal täglich.

Bei Arthrose sollte eine Dosis von 60 mg pro Tag nicht überschritten werden.

Rheumatoide Arthritis

Die empfohlene Dosis beträgt 90 mg einmal täglich.

Bei rheumatoider Arthritis sollte eine Dosis von 90 mg pro Tag nicht überschritten werden.

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.

Bei akuter Gichtarthritis sollte eine Dosis von 120 mg pro Tag nicht überschritten werden, begrenzt auf eine maximale Behandlungsdauer von 8 Tagen.

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.

PRODUKTNAME sollte in der niedrigsten wirksamen Dosis über einen möglichst kurzen Zeitraum verabreicht werden, da das kardiovaskuläre Risiko einer Therapie mit PRODUKTNAME mit Dosis und Behandlungsdauer ansteigen kann. Die Therapienotwendigkeit sowie das Ansprechen auf die Therapie sollten regelmäßig überprüft werden, insbesondere bei Patienten mit aktivierter Arthrose (siehe 4.3, 4.4, 4.8 und 5.1).

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 sonstigen Bestandteile (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
- Herzinsuffizienz (NYHA II-IV)
- Patienten mit Hypertonie, deren Blutdruck nicht ausreichend kontrolliert ist
- Klinisch gesicherte koronare Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit und/oder zerebrovaskuläre Erkrankungen

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.

Das Risiko gastrointestinaler Nebenwirkungen (Geschwüre und andere Komplikationen) erhöht sich bei gleichzeitiger Anwendung von Etoricoxib und Acetylsalicylsäure (ASS), selbst bei niedriger Dosierung. In klinischen Langzeitstudien konnte kein signifikanter Unterschied in der gastrointestinalen Verträglichkeit zwischen selektiven COX-2-Hemmern + ASS und NSAR + ASS beobachtet werden (siehe 5.1).

Wirkungen auf das kardiovaskuläre System

Klinische Studien lassen vermuten, dass die Klasse der selektiven COX-2-Hemmer im Vergleich zu Placebo und einigen NSAR mit einem Risiko für thrombotische Ereignisse (insbesondere Myokardinfarkt und Schlaganfall) verknüpft sein könnte. Weil die kardiovaskulären Risiken von Etoricoxib mit der Dosis und der Behandlungsdauer zunehmen könnten, sollte die kürzest mögliche Behandlungsdauer und die niedrigste wirksame tägliche Dosis verwendet werden. Die Notwendigkeit einer symptomatischen Therapie und das Ansprechen auf die Therapie sollte, vor allem bei Arthrosepatienten, in regelmäßigen Abständen überprüft werden (siehe 4.2, 4.3, 4.8 und 5.1).

Patienten mit erheblichen Risikofaktoren für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse (z. B. Bluthochdruck, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen) sollten nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung mit Etoricoxib behandelt werden (siehe 5.1).

Selektive COX-2-Hemmer sind aufgrund der fehlenden Wirkung auf die Thrombozytenaggregation kein Ersatz für Acetylsalicylsäure zur Prophylaxe kardiovaskulärer thromboembolischer Erkrankungen. Daher sollte eine gerinnungshemmende Therapie nicht abgesetzt werden (siehe 4.5 und 5.1).

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.

Etoricoxib kann häufiger und mit einer stärkeren Hypertonie als einige andere NSAR und selektive COX-2-Hemmer in Verbindung stehen, insbesondere in hohen Dosen. Daher sollte die Überwachung

des Blutdrucks während der Behandlung mit Etoricoxib mit besonderer Sorgfalt erfolgen. Sollte der Blutdruck signifikant ansteigen, ist eine alternative Therapie zu erwägen.

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

Falls es während der Behandlung zu einer Verschlechterung der oben beschriebenen Organfunktionen kommt, sollten geeignete Maßnahmen ergriffen und ein Abbruch der Etoricoxib Therapie erwogen werden. 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, einige mit letalem Ausgang, einschließlich exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom) wurden sehr selten im Zusammenhang mit der Anwendung von NSAR und einigen selektiven COX-2-Hemmern nach Markteinführung berichtet (siehe 4.8). Das höchste Risiko für derartige Reaktionen scheint zu Beginn der Therapie zu bestehen, da diese Reaktionen in der Mehrzahl der Fälle im ersten Behandlungsmonat auftraten. Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen (wie Anaphylaxie und Angioödem) wurden bei Patienten unter Etoricoxib berichtet (siehe 4.8). Einige selektive COX-2-Hemmer wurden mit einem erhöhten Risiko für Hautreaktionen bei Patienten mit einer Arzneimittelallergie in der Vorgeschichte in Zusammenhang gebracht. Beim ersten Anzeichen von Hautausschlägen, Schleimhautläsionen oder sonstigen Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion sollte Etoricoxib abgesetzt werden.

Etoricoxib kann Fieber oder andere Symptome einer Entzündung oder Infektion 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 beabsichtigen schwanger zu werden, nicht empfohlen (siehe 4.6, 5.1 und 5.3).

<PRODUKTNAME> 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 ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten: NSAR können die Wirkung von Diuretika und Antihypertensiva verringern. In Kombination mit ACE-Hemmern bzw. Angiotensin-II-Antagonisten kann das Risiko einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion und einer, üblicherweise reversiblen, akuten Niereninsuffizienz bei einigen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (z. B. dehydrierte oder ältere Patienten) erhöht sein. Diese Wechselwirkungen sollten bei Patienten, die Etoricoxib und ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten gleichzeitig erhalten, beachtet werden. Deshalb sollte eine solche Kombination besonders bei älteren Patienten nur mit Vorsicht verabreicht werden. Die Patienten sollten angemessen hydratisiert sein und eine Überwachung der Nierenfunktion nach Beginn der Begleittherapie und anschließend in periodischen Abständen sollten erwogen 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: Eine 21 Tage lang dauernde gleichzeitige Anwendung von Etoricoxib 60 mg und einem oralen Kontrazeptivum mit 35 µg Ethinylestradiol (EE) und 0,5-1 mg Norethindron erhöhte die Steady-State-AUC_{0-24h} von EE um 37 %. Eine gleichzeitige oder um 12 Stunden versetzte Anwendung von Etoricoxib 120 mg und demselben oralen Kontrazeptivum erhöhte die Steady-State-AUC_{0-24hr} von EE um 50-60 %. 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).

Hormonersatztherapie: Eine 28 Tage lang dauernde Anwendung von Etoricoxib 120 mg mit einer Hormonersatztherapie mit konjugierten Estrogenen (0,625 mg Premarin™, ein in USA vertriebenes Arzneimittel) erhöhte die Steady-State-AUC_{0-24h} von unkonjugiertem Estron (41 %), Equilin (76 %) und 17-β-Estradiol (22 %). Die Auswirkungen der zur Langzeittherapie empfohlenen Dosen (60 mg und 90 mg Etoricoxib) wurden nicht untersucht. Die Wirkungen von Etoricoxib 120 mg auf die Exposition (AUC_{0-24h}) dieser Estrogen-Bestandteile von Premarin™ lagen unter der Hälfte der Werte, die nach Erhöhung der Dosis von Premarin™ allein von 0,625 mg auf 1,25 mg beobachtet wurden. Die klinische Bedeutung dieser Erhöhungen ist nicht bekannt und höhere Dosen Premarin™ wurden nicht in Kombination mit Etoricoxib untersucht. Diese Anstiege der Estrogenkonzentrationen sind bei der Wahl einer postmenopausalen Hormontherapie bei gleichzeitiger Anwendung mit Etoricoxib zu bedenken, da eine erhöhte Estrogenexposition zu einem größeren Risiko für spezifische Nebenwirkungen einer Hormonersatztherapie führen kann.

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 Inhibitor 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 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 Unbedenklichkeit 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:

Häufig: Ödeme/Flüssigkeitsretention.

Gelegentlich: Appetitveränderungen, Gewichtszunahme.

Psychiatrische Erkrankungen:

Gelegentlich: Angstgefühl, Depressionen, Konzentrationsstörungen.

Sehr selten: Verwirrtheit, Halluzinationen.

Erkrankungen des Nervensystems:

Häufig: Schwindel, Kopfschmerzen.

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

Augenerkrankungen:

Gelegentlich: Verschwommensehen.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:

Gelegentlich: Tinnitus.

Herzkrankungen:

Gelegentlich: Herzinsuffizienz, unspezifische EKG-Veränderungen, Myokardinfarkt*.

Gefäßkrankungen:

Häufig: Hypertonie.

Gelegentlich: Flush, zerebrovaskulärer Insult*.

Sehr selten: hypertensive Krise.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Gelegentlich: Husten, Atemnot, Epistaxis.

Sehr selten: Bronchospasmus.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

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

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

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

Affektionen der Leber und der Gallenblase:

Sehr selten: Hepatitis.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

* Basierend auf der Analyse von placebo- und aktivkontrollierten klinischen Langzeitstudien, wurden selektive COX-2-Hemmer mit einem erhöhten Risiko für schwerwiegende arterielle thrombotische Ereignisse, einschließlich Myokardinfarkt und Schlaganfall, in Zusammenhang gebracht. Auf der Grundlage der vorhandenen Daten ist es unwahrscheinlich, dass die absolute Risikozunahme für ein solches Ereignis 1% pro Jahr übersteigt (gelegentlich).

Gelegentlich: Ekchymose, Gesichtsoedeme, Pruritus, Hautausschlag.
Sehr selten: Urtikaria, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse.

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, Gelbsucht und Pankreatitis .

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 <PRODUKTNAME> 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 prostanogener 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, Placebo 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.

Eine Studie mit ca. 7.100 Arthrosepatienten verglich die gastrointestinale Verträglichkeit von Etoricoxib 90 mg (das 1,5fache der bei Arthrose empfohlenen Dosis) und Diclofenac 150 mg. Die Patienten wurden über eine mediane Behandlungsdauer von 11 Monaten behandelt. Die Anwendung gastroprotektiver Arzneimittel und niedrig dosierter Acetylsalicylsäure war in der Studie erlaubt. Die Daten zur gastrointestinalen und kardiovaskulären Sicherheit sind nachstehend zusammengefasst.

Gastrointestinale Verträglichkeit und Unbedenklichkeit: Etoricoxib stand im Vergleich mit Diclofenac mit einer statistisch signifikant niedrigeren Abbruchrate aufgrund eines vorab definierten zusammengesetzten Endpunkts aus klinischen gastrointestinalen Ereignissen und laborchemischen Ereignissen (erhöhte Leberwerte) in Verbindung. Die Inzidenz klinischer gastrointestinaler Ereignisse, die zum Abbruch führten, war unter Etoricoxib statistisch signifikant niedriger als unter Diclofenac (7,1 % vs. 9,1%). Die Häufigkeit nachgewiesener gastrointestinaler Perforationen, Ulzerationen und Blutungen war für Etoricoxib und Diclofenac gleich (1,11 Ereignisse pro 100 Patientenjahre).

Folgende zusätzliche sicherheitsrelevanten Ergebnisse wurden in der Studie beobachtet:

Kardiovaskuläre Daten: Die Häufigkeit schwerwiegender thrombotischer Ereignisse war wie folgt: 1,25 Ereignisse pro 100 Patientenjahre unter Etoricoxib vs. 1,15 Ereignisse pro 100 Patientenjahre unter Diclofenac (relatives Risiko 1,07; 95 % KI: 0,65 %, 1,74 %).

Die Anzahl von Myokardinfarkten betrug 0,68 Ereignisse pro 100 Patientenjahre unter Etoricoxib vs. 0,42 Ereignisse pro 100 Patientenjahre unter Diclofenac. Die Anzahl ischämischer Schlaganfälle betrug 0,14 Ereignisse pro 100 Patientenjahre unter Etoricoxib vs. 0,23 Ereignisse pro 100 Patientenjahre unter Diclofenac.

Kardiorespiratorische Ereignisse: Unter Etoricoxib kam es bei statistisch signifikant mehr Patienten zu hypertonen Nebenwirkungen (11,7 % vs. 5,9 %) und Ödemen (7,5 % vs. 5,9 %). Die Abbruchrate aufgrund von Hypertonie war höher (2,3 % vs. 0,7 %), wobei der Unterschied statistisch signifikant war. Die Abbruchrate aufgrund von Ödemen betrug 0,9 % unter Etoricoxib vs. 0,7 % unter Diclofenac. Die Häufigkeit von Herzinsuffizienz betrug 0,4 % unter Etoricoxib vs. 0,2 % unter Diclofenac.

Hepatische Ereignisse: Etoricoxib stand mit einer statistisch signifikant niedrigeren Abbruchrate aufgrund unerwünschter, die Leber betreffender Ereignisse in Verbindung als Diclofenac (0,3 % vs. 5,2 %), was weitgehend auf erhöhte Leberwerte zurückzuführen war. Die Mehrzahl der erhöhten Leberwerte unter Diclofenac, die zum Abbruch führten, lagen über den Dreifachen des oberen Normwerts.

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 Endoskopiестudien war die kumulative Häufigkeit gastroduodener 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 Placebo 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 Placebo waren keine statistisch signifikanten Unterschiede festzustellen.

Eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie mit parallelen Gruppen untersuchte die Wirkungen einer 15-tägigen Behandlung mit Etoricoxib (90 mg), Celecoxib (200 mg zweimal täglich), Naproxen (500 mg zweimal täglich) und Placebo auf die Natriumurinausscheidung, den Blutdruck und andere Nierenfunktionsparameter. Die Studienteilnehmer waren 60-85 Jahre alt und erhielten eine Diät mit 200 mmol Natrium pro Tag. Die Wirkung von Etoricoxib, Celecoxib und Naproxen auf die Natriumurinausscheidung war während der 2 Wochen der Behandlung vergleichbar. Unter allen Wirkstoffen wurde im Vergleich zu Placebo ein Anstieg des systolischen Blutdrucks beobachtet; unter Etoricoxib jedoch war der Anstieg an Tag 14 im Vergleich zu Celecoxib und Naproxen statistisch signifikant (mittlere Veränderung vom Ausgangswert des systolischen Blutdrucks: Etoricoxib 7,7 mmHg, Celecoxib 2,4 mmHg, Naproxen 3,6 mmHg).

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_{0-24hr}) beträgt $37,8 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. 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 $0,05\text{-}5 \mu\text{g}/\text{ml}$ 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 von gesunden 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 wurden eine Abnahme der embryo/fetalen Überlebensraten 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 Sonstige Bestandteile

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

Tablettenüberzug: Carnaubawachs, Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Titandioxid (E 171), Triacetin. Die 60-mg- und 120-mg-Filmtabletten enthalten ferner Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172) und Indigocarmin, Aluminiumsalz (E 132).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Flaschen: Behältnis dicht verschlossen halten.

Blisterpackung: In der Originalverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

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

Aluminum/Aluminium Blisterpackung (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 speziellen Hinweise.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

Lokale Angaben

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Lokale Angaben

9. DATUM DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Lokale Angaben

10. STAND DER INFORMATION

Tag, Monat, Jahr

ANHANG IV
BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Folgemaßnahmen des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) erklärte sich auf Ersuchen des CHMP bereit, nachstehend aufgelistete Folgemaßnahmen durchzuführen und die entsprechenden Ergebnisse vorzulegen:

Bereich	Beschreibung
Klinischer Aspekt 1	Der MAH verpflichtet sich, den CHMP nach Abschluss der MEDAL- und EDGE-II-Studien zur kardiovaskulären und gastrointestinalen Sicherheit über die Ergebnisse dieser Studien zu informieren, und wird gegebenenfalls notwendige aktualisierte Informationen vorlegen.
Klinischer Aspekt 2	Fortlaufende Überwachung der Patientenexposition mit Etoricoxib in der GPRD-Datenbank (General Practice Research Database) und Evaluierung des potenziellen Beitrags einer (von) Beobachtungsstudie(n). Vorlage eines beschreibenden Studienprotokolls beim CHMP.
Klinischer Aspekt 3	Weitere Überarbeitungen der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SPC) werden den Angehörigen der Gesundheitsberufe umgehend mitgeteilt und umgehend in das gedruckte Informationsmaterial aufgenommen und auf den Arzneimittel-Websites veröffentlicht.
Klinischer Aspekt 4	Verpflichtung zur Durchführung seines Risikomanagementplans, wie dem CHMP in dessen Sitzung im Mai 2005 mitgeteilt und in der Antwort auf den Bewertungsbericht am 10. Mai 2005 dargelegt.