

## **ANHANG I**

**VERZEICHNIS DER BEZEICHNUNGEN, DARREICHUNGSFORM(EN), STÄRKE(N),  
ART(EN) DER ANWENDUNG DES(DER) ARZNEIMITTEL(S),  
DES(DER) INHABER(S) DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN IN DEN  
MITGLIEDSTAATEN**

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung 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	90 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Belgien	Merck Sharp and Dohme Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brüssel Belgien	Arcoxia	90 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Bulgarien	Merck Sharp & Dohme Bulgaria EOOD 55 Nikola Vaptzarov blvd. EXPO 2000, east wing, section B1 & B2 1 <sup>st</sup> fl. 1407 Sofia Bulgarien	Arcoxia	90 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Tschechische Republik	Merck Sharp & Dohme B.V. Waanderweg 39 NL - 2031 BN Haarlem Niederlande	Arcoxia	90 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Zypern	Merck Sharp & Dohme BV. Waarderweg 39, NL - 2031 BN Haarlem, Niederlande	Arcoxia	90 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Dänemark	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, NL 2031 BN, Haarlem, Postbox 581 Niederlande	Arcoxia	90 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Estland	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Estland	Arcoxia	90 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Finnland	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O Box 581 2031 BN Haarlem Niederlande	Arcoxia	90 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Frankreich	Merck Sharp Dohme Chibret 3 avenue Hoche 75114 Paris Cedex 8 France	Arcoxia	90 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Deutschland	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Deutschland	Arcoxia	90 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Griechenland	VIANEX S.A. Tatoiou Street, Nea Erythrea 14671 Greichenland	Arcoxia	90 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Ungarn	Merck Sharp & Dohme Magyarország Kft. Alkotás utca 50 1123 Budapest Ungarn	Arcoxia	90 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Island	Merck Sharp & Dohme - Regulatory Affairs Iceland, Smedeland 8 DK-2600 Glostrup Dänemark	Arcoxia	90 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Irland	Merck Sharp and Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9B4 Vereinigtes Königreich	Arcoxia	90 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Italien	Merck Sharp & Dohme S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rom Italien	Arcoxia	90 mg	film-coated tablet	Zum Einnehmen
Lettland	SIA Merck Sharp & Dohme Latvija, Skanstes 13 Riga, LV-1013 Lettland	Arcoxia	90 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Litauen	UAB, Merck Sharp & Dohme“, Lenktoji str. 27/ Kestucio str. 59 LT-08124 Vilnius Litauen	Arcoxia	90 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme Chaussee de Waterloo 1135 B - 1180 Brüssel Belgien	Arcoxia	90 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Malta	Merck, Sharp & Dohme Ltd Hertfordshire Road Hoddesdon Hertsfordshire EN11 9BU Vereinigtes Königreich	Arcoxia	90 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Niederlande	Merck Sharp & Dohme B.V. Waanderweg 39 NL- 2031 BN Haarlem Niederlande	Arcoxia	90 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Norwegen	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 NL - 2031 BN Haarlem Niederlande	Arcoxia	90 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Polen	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Chłodna 51 00-867 Warschau Poland	Arcoxia	90 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda. PRT Quinta da Fonte - Edificio Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo Paço d' Arcos Portugal	Arcoxia	90 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Rumänien	Merck Sharp & Dohme ROMANIA S.R.L, Bucharest Business Park, Soseaua Bucuresti-Ploiesti nr.1A, Corp C1, etaj 3, sector 1, 013681, Bucharest Rumänien	Arcoxia	90 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Slowakei	Merck Sharp & Dohme B.V.Waarderweg 39 P.O. Box 581 2031 BN Haarlem Niederlande	Arcoxia	90 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Slowenien	Merck Sharp & Dohme inovativna zdravila d.o.o. Šmartinska 140 1000 Ljubljana Slowenien	Arcoxia	90 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Spanien	Merck Sharp & Dohme de España, S.A., Josefa Valcárcel, 38 28027 Madrid Spanien	Arcoxia	90 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Schweden	Merck Sharp & Dohme BV PO Box 581 NL-2003 PC Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Vereinigtes Königreich	Merck Sharp & Dohme Limited, Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Vereinigtes Königreich	Arcoxia	90 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen

## **ANHANG II**

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

## **WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN**

### **Einleitung**

Etoricoxib ist ein selektiver Inhibitor von COX-2 (Cyclooxygenase 2), der für die symptomatische Linderung von Osteoarthritis (OA, 30-60 mg einmal täglich (od)), rheumatoider Arthritis (RA, 90 mg od) sowie der Schmerzen und Entzündungsanzeichen in Verbindung mit akuter Gicht (120 mg od) indiziert ist.

Etoricoxib war bereits Gegenstand früherer CHMP-Verfahren zur Sicherheit von COX-2-selektiven Inhibitoren, die 2004 und 2005 abgeschlossen wurden. Beide Verfahren befassten sich mit der Sicherheit der COX-2-Inhibitorprodukte, einschließlich Etoricoxib, mit besonderem Augenmerk auf der gastrointestinale (GI) und kardiovaskulären (KV) Sicherheit. Sie hatten Aktualisierungen der Fachinformationen mit Warnhinweisen zu dem Risiko kardiovaskulärer Thrombosen, Magendarmreaktionen und schweren Hautreaktionen in Verbindung mit COX-2-selektiven Inhibitoren zur Folge. Zusätzlich zu Klassenwarnungen und Gegenanzeigen, die für alle COX-2-selektiven Inhibitoren ergänzt wurden, wurde speziell für Etoricoxib eine Gegenanzeige bei Patienten mit unzureichend kontrolliertem Bluthochdruck hinzugefügt, da Hinweise auf höhere Häufigkeiten kardiorener Ereignisse als bei anderen COX-2-Inhibitorprodukten vorlagen.

Im März 2006 beantragten die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen für Arcoxia (Etoricoxib) eine Erweiterung der genehmigten Indikation auf die Behandlung einer ankylosierenden Spondylitis (AS) in der empfohlenen Tagesdosis von 90 mg. Im Verlauf der Prüfung des Verfahrens wurden Bedenken hinsichtlich der Langzeitsicherheit von 90 mg Etoricoxib bei Patienten mit AS aufgeworfen. Aufgrund von Bedenken hinsichtlich eines möglicherweise erhöhten kardiovaskulären (KV) Risikos in Verbindung mit der Anwendung der Etoricoxib-Dosis von 90 mg erachtete Frankreich eine Überprüfung des Nutzen-Risiko-Profs von Arcoxia als erforderlich. Frankreich übermittelte daher eine Notifizierung, die am 19. September 2007 bei der EMEA einging, und am 20. September 2007 wurde ein Verfahren nach Artikel 6 Absatz 12 der Verordnung (EG) Nr. 1084/2003 der Kommission eingeleitet.

Der CHMP prüfte die von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen eingereichten Daten aus klinischen Studien, Arzneimittelanwendungsstudien und spontanen Berichten unerwünschter Arzneimittelreaktionen sowie die erhobenen und vorgelegten Wirksamkeitsdaten und die Sicherheitsdaten für AS und die Population mit rheumatoider Arthritis, für deren Behandlung die gleiche Dosis genehmigt ist.

Der CHMP gelangte am 26. Juni 2008 zu dem Schluss, dass die Daten das bekannte relativ ungünstige renovaskuläre Sicherheitsprofil von Etoricoxib (Bluthochdruck, Ödem und Stauungsinsuffizienz) bestätigen, aber ein ähnliches kardiovaskuläres Thromboserisiko wie bei Diclofenac und einen gewissen Sicherheitsvorteil bei der Behandlung des oberen Magendarmtraktes gegenüber Naproxen und Diclofenac aufzuzeigen (obgleich sich kein besonderer Sicherheitsvorteil bei der Behandlung des unteren Magendarmtraktes ergab). Es liegen wenige Sicherheitsdaten im direkten Vergleich einzelner NSAID außer Diclofenac und Naproxen vor, weshalb die Bestimmung von Risiken für Etoricoxib im Vergleich mit Ibuprofen, Ketoprofen oder anderen weniger gängigen NSAID schwierig ist. Die Arzneimittelanwendungsdaten zeigten, dass bei einigen Patienten mit Bluthochdruck eine Behandlung mit Etoricoxib begonnen wurde. Der CHMP empfiehlt daher die Verstärkung der Formulierung der Gegenanzeige bei Patienten mit Bluthochdruck und macht die verschreibenden Ärzte auf die dringende Notwendigkeit zur Blutdruckkontrolle aufmerksam, besonders in den ersten zwei Wochen nach Behandlungsbeginn. Das medizinische Fachpersonal wurde durch eine Information für die Fachkreise (Direct Healthcare Professional Communication – DHPC) an diese Maßnahmen erinnert.

Die Daten aus klinischen Studien zeigten einen klinisch bedeutsamen Behandlungseffekt der Etoricoxib-Dosis von 90 mg einmal täglich für die AS-Indikationen; einige vorliegende Daten deuten allerdings darauf hin, dass auch niedrigere Dosen wirksam sein könnten. Der CHMP empfiehlt daher

die Analyse von Dosisermittlungsstudien, um zu ermitteln, ob für manche Patienten auch eine Behandlung mit 60 mg einmal täglich ausreichend wäre.

Ausgehend von der Überprüfung der vorliegenden Daten ist der CHMP der Ansicht, dass die Vorteile von Etoricoxib bei der Behandlung einer ankylosierenden Spondylitis gegenüber den Risiken überwiegen.

## **BEGRÜNDUNG DER ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS UND DER PACKUNGSBEILAGE**

- Der Ausschuss berücksichtigte das Verfahren nach Artikel 6 Absatz 12 der Verordnung (EG) Nr. 1084/2003 der Kommission für Arcoxia und damit verbundene Bezeichnungen.

In Erwägung nachstehender Gründe

- Angesichts der vorliegenden Daten war der CHMP der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis für Arcoxia (Etoricoxib) in der Dosis von 90 mg bei der Indikation AS positiv ist; die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und die Packungsbeilage wurden allerdings in den Abschnitten über die Gegenanzeigen und Warnungen in Zusammenhang mit der kardiorenalen Sicherheit überarbeitet -

hat der CHMP nach den in Anhang IV ausgeführten Bedingungen die Bewilligung der Änderung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen, deren Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage in Anhang III enthalten sind, empfohlen.

**ANHANG III**

**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS,  
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## **1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL**

ARCOXIA (siehe Annex I) 30 mg Filmtabletten  
ARCOXIA (siehe Annex I) 60 mg Filmtabletten  
ARCOXIA (siehe Annex I) 90 mg Filmtabletten  
ARCOXIA (siehe Annex I) 120 mg Filmtabletten

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Filmtablette enthält 30 mg 60 mg, 90 mg bzw. 120 mg Etoricoxib.

Sonstiger Bestandteil:

30 mg: 1,4 mg Lactose  
60 mg: 2,8 mg Lactose  
90 mg: 4,2 mg Lactose  
120 mg: 5,6 mg Lactose

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORMEN**

Filmtabletten

30-mg-Filmtabletten: blaugrüne, apfelförmige, bikonvexe Filmtabletten mit der Aufschrift '101' auf der einen und 'ACX 30' auf der anderen Seite.

60-mg Filmtabletten: dunkelgrüne, apfelförmige, bikonvexe Filmtabletten mit der Aufschrift '200' auf der einen und 'ARCOXIA 60' auf der anderen Seite.

90-mg Filmtabletten: weiße, apfelförmige, bikonvexe Filmtabletten mit der Aufschrift '202' auf der einen und 'ARCOXIA 90' auf der anderen Seite.

120-mg Filmtabletten: hellgrüne, apfelförmige, bikonvexe Filmtabletten mit der Aufschrift '204' auf der einen und 'ARCOXIA 120' auf der anderen Seite.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Zur Behandlung von Symptomen bei Reizzuständen degenerativer und entzündlicher Gelenkerkrankungen (Arthrose und rheumatoide Arthritis), Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) 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**

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

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

### *Arthrose*

Die empfohlene Dosis beträgt 30 mg einmal täglich. Bei manchen Patienten mit unzureichender Schmerzlinderung kann eine höhere Dosis von 60 mg einmal täglich die Wirksamkeit verbessern. Wenn sich der therapeutische Nutzen nicht verbessert, sollten andere therapeutische Optionen in Betracht gezogen werden.

### *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.

### *Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew)*

Die empfohlene Dosis beträgt 90 mg einmal täglich.

Höhere Dosen als die für die jeweilige Indikation empfohlenen zeigten entweder keine weitere Steigerung der Wirksamkeit oder wurden nicht untersucht. Daher sollte

- bei Arthrose eine Dosis von 60 mg pro Tag nicht überschritten werden.
- bei rheumatoider Arthritis und Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) eine Dosis von 90 mg pro Tag nicht überschritten werden.
- bei akuter Gichtarthritis eine Dosis von 120 mg pro Tag nicht überschritten werden, begrenzt auf eine maximale Behandlungsdauer von 8 Tagen.

### *Ältere Patienten*

Für ältere Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei älteren Patienten ist wie bei anderen Arzneimitteln Vorsicht angebracht (siehe Abschnitt 4.4).

### *Leberinsuffizienz*

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score 5-6) soll ungeachtet der Indikation eine Tagesdosis von 60 mg nicht überschritten werden. Bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score 7-9) soll ungeachtet der Indikation eine Dosis von 60 mg **jeden zweiten Tag** nicht überschritten werden. Die Anwendung einer Dosis von 30 mg einmal täglich kann ebenfalls in Betracht gezogen 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  $\geq 10$ ) 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  $\geq 30$  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).

### *Kinder und Jugendliche*

Etoricoxib ist bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren kontraindiziert.

## **4.3 Gegenanzeigen**

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  $\geq 10$ ).

Geschätzte Kreatinin-Clearance  $< 30$  ml/min.

Kinder und Jugendliche unter 16 Jahren.

Entzündliche Darmerkrankungen.

Herzinsuffizienz (NYHA II-IV).

Patienten mit Hypertonie, deren Blutdruck anhaltend über 140/90 mmHg erhöht und nicht ausreichend eingestellt ist.

Klinisch gesicherte koronare Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit und/oder zerebrovaskuläre Erkrankungen.

## **4.4 Besondere 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 Plazebo und einigen NSAR mit einem Risiko für thrombotische Ereignisse (insbesondere Myokardinfarkt [MI] 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. Unter allen nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) einschließlich Etoricoxib kann eine Herzinsuffizienz neu auftreten oder sich wieder manifestieren. Abschnitt 5.1 enthält weitere Informationen über dosisabhängige Reaktionen auf Etoricoxib. 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 der Blutdruck vor der Behandlung mit Etoricoxib eingestellt werden (siehe Abschnitt 4.3) und die Überwachung des Blutdrucks sollte während der Behandlung mit Etoricoxib mit besonderer Sorgfalt erfolgen. Der Blutdruck sollte in den ersten zwei Wochen nach Behandlungsbeginn und danach in regelmäßigen Abständen überwacht werden. 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 30 mg, 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 3fache 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 Nekrose (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 Vorgesichte in Zusammenhang gebracht. Beim ersten Anzeichen von Hautoausschlägen, 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 Antikoagulanzien 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).

ARCOXIA Tabletten enthalten Laktose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### *Pharmakodynamische Wechselwirkungen*

*Orale Antikoagulanzien:* 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 Antikoagulanzien 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 Mikrogramm Ethinylestradiol (EE) und 0,5-1 mg Norethindron erhöhte die Steady-State-AUC<sub>0-24h</sub> 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<sub>0-24h</sub> 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 (HRT, Hormone Replacement Therapy):* Eine 28 Tage lang dauernde Anwendung von Etoricoxib 120 mg mit einer Hormonersatztherapie mit konjugierten Estrogenen (0,625 mg Premarin<sup>TM</sup>, ein in USA vertriebenes Arzneimittel) erhöhte die Steady-State-AUC<sub>0-24h</sub> von unkonjugiertem Estron (41 %), Equilin (76 %) und 17-β-Estradiol (22 %). Die Auswirkungen der zur Langzeittherapie empfohlenen Dosen (30 mg, 60 mg und 90 mg Etoricoxib) wurden nicht untersucht. Die Wirkungen von Etoricoxib 120 mg auf die Exposition (AUC<sub>0-24h</sub>) dieser Estrogen-Bestandteile von Premarin<sup>TM</sup> lagen unter der Hälfte der Werte, die nach Erhöhung der Dosis von Premarin<sup>TM</sup> allein von 0,625 mg auf 1,25 mg beobachtet wurden. Die klinische Bedeutung dieser Erhöhungen ist nicht bekannt und höhere Dosen Premarin<sup>TM</sup> 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<sub>0-24h</sub> noch die renale Ausscheidung von Digoxin. Die C<sub>max</sub> 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 die Muttermilch übertritt. Etoricoxib tritt in die Milch säugender Ratten über. 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 7.152 Patienten untersucht, davon ca. 4.614 Patienten mit Arthrose, rheumatoider Arthritis, chronischen Rückenschmerzen oder Spondylitis ankylosans (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.

In einem Studienprogramm zur kardiovaskulären Sicherheit mit gepoolten Daten aus drei aktiv kontrollierten Endpunktstudien wurden 17.412 Patienten mit Arthrose oder rheumatoider Arthritis im Mittel ca. 18 Monate lang mit Etoricoxib (60 mg oder 90 mg) behandelt. Die Sicherheitsdaten und Einzelheiten dieses Programms sind unter 5.1 dargestellt.

Folgende Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien, in denen Patienten mit Arthrose, rheumatoider Arthritis, chronischen Rückenschmerzen oder Spondylitis ankylosans bis zu 12 Wochen lang Etoricoxib 30 mg, 60 mg oder 90 mg erhielten, häufiger als unter Plazebo beobachtet, im MEDAL-Studienprogramm oder nach Markteinführung berichtet:

*[Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ) oder unbekannt (kann auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden)]*

##### **Infektionen und parasitäre Erkrankungen:**

*Gelegentlich:* Gastroenteritis, Infektionen der oberen Atemwege, Harnwegsinfektionen.

##### **Erkrankungen des Immunsystems:**

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

***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, Konjunktivitis.

***Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:***

*Gelegentlich:* Tinnitus, Vertigo.

***Herzerkrankungen:***

*Häufig:* Palpitationen.

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

***Gefäßerkrankungen:***

*Häufig:* Hypertonie.

*Gelegentlich:* Flush, zerebrovaskulärer Insult\*, transitorische ischämische Attacke.

*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), Diarröhö, Dyspepsie, Oberbauchbeschwerden, Übelkeit.

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

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

***Leber- und Gallenerkrankungen:***

*Sehr selten:* Hepatitis.

***Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:***

*Häufig:* Ekchymose.

*Gelegentlich:* Gesichtsödeme, Pruritus, Hautausschlag.

*Sehr selten:* Urtikaria, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrose.

---

\* Basierend auf der Analyse von plazebo- 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).

### **Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:**

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

### **Erkrankungen der Nieren und Harnwege:**

*Gelegentlich:* Proteinurie.

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

### **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:**

*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.

*Selten:* Hyponatriämie.

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 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. Fälle akuter Überdosierung mit Etoricoxib wurden berichtet, wobei meist keine unerwünschten Ereignisse berichtet wurden. Die am häufigsten beobachteten unerwünschten Ereignisse entsprachen dem Sicherheitsprofil von Etoricoxib (z. B. gastrointestinale Ereignisse, kardiorene Ereignisse).

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

### Wirkmechanismus

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 Magenulzera gefunden; ihre Bedeutung im Rahmen des Heilungsprozesses von Ulzera ist jedoch nicht nachgewiesen.

### Wirksamkeit

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. Studien mit Etoricoxib 30 mg einmal täglich wiesen eine überlegene Wirksamkeit gegenüber Placebo über eine Behandlungsdauer von 12 Wochen nach (dabei wurden ähnliche Bewertungen herangezogen wie in den o. g. Studien). In einer Dosisfindungsstudie verbesserte Etoricoxib 60 mg über eine Behandlungsdauer von 6 Wochen alle 3 primären Endpunkte signifikant stärker als 30 mg. Die 30-mg-Dosis wurde bei Arthrosen der Hände nicht untersucht.

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 starker 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.

Bei Patienten mit Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) zeigten sich unter 90 mg Etoricoxib einmal täglich signifikante Verbesserungen hinsichtlich Rückenschmerzen, Entzündung, Steifigkeit und Funktionsfähigkeit. Der klinische Nutzen von Etoricoxib wurde bereits am zweiten Behandlungstag nach Therapiebeginn beobachtet und hielt über die gesamte Therapiedauer von 52 Wochen an.

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

### Sicherheit

#### MEDAL (Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-Term)-Studienprogramm

Das MEDAL-Studienprogramm war ein prospektiv geplantes Studienprogramm zur kardiovaskulären Sicherheit mit gepoolten Daten aus drei randomisierten, doppelblinden, aktiv kontrollierten Studien, der MEDAL-Studie, der EDGE-II- und der EDGE-Studie.

Die MEDAL-Studie war eine Endpunkt-gesteuerte Studie mit kardiovaskulärem Endpunkt. 17.804 Arthrosepatienten und 5.700 Patienten mit rheumatoider Arthritis wurden mit Etoricoxib 60 mg (Arthrose) oder 90 mg (Arthrose und rheumatoide Arthritis) pro Tag oder mit Diclofenac 150 mg pro Tag im Mittel 20,3 Monate (maximal 42,3 Monate, median 21,3 Monate) behandelt. In dieser

umfangreichen Studie wurden nur schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen jeglicher Art aufgezeichnet.

Die EDGE- und EDGE-II-Studien verglichen die gastrointestinale Verträglichkeit von Etoricoxib mit der von Diclofenac. In der EDGE-Studie wurden 7.111 Arthrosepatienten mit Etoricoxib 90 mg pro Tag (das 1,5-fache der für Arthrose empfohlenen Dosis) oder mit Diclofenac 150 mg pro Tag im Mittel 9,1 Monate (maximal 16,6 Monate, median 11,4) behandelt. In der EDGE-II-Studie wurden 4.086 Patienten mit rheumatoider Arthritis mit Etoricoxib 90 mg pro Tag oder Diclofenac 150 mg pro Tag im Mittel 19,2 Monate (maximal 33,1 Monate, median 24 Monate) behandelt.

Im gepoolten MEDAL-Studienprogramm wurden 34.701 Patienten mit Arthrose und rheumatoider Arthritis im Mittel 17,9 Monate (maximal 42,3 Monate, median 16,3 Monate) behandelt, ca. 12.800 Patienten länger als 24 Monate. Bei den Patienten, die in dieses Studienprogramm eingeschlossen wurden, lag zu Studienbeginn eine Vielzahl kardiovaskulärer und gastrointestinaler Risikofaktoren vor. Patienten mit Myokardinfarkt in der jüngeren Krankengeschichte, koronarer Bypass-Operation oder perkutanem koronaren Eingriff innerhalb der letzten 6 Monate vor Rekrutierung wurden von der Studie ausgeschlossen. Die Verwendung gastroprotektiver Arzneimittel und niedrig dosierter Acetylsalicylsäure war in den Studien gestattet.

#### Allgemeine Sicherheitsdaten:

Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen Etoricoxib und Diclofenac in der Häufigkeit kardiovaskulärer thrombotischer Ereignisse. Kardioreale unerwünschte Ereignisse wurden häufiger unter Etoricoxib als unter Diclofenac beobachtet, wobei dieser Effekt dosisabhängig war (siehe nachfolgend genaue Ergebnisse). Gastrointestinale und hepatische unerwünschte Ereignisse wurden signifikant häufiger unter Diclofenac als unter Etoricoxib beobachtet. Die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen in EDGE und EDGE II sowie die Häufigkeit von als schwerwiegend erachteten oder zum Studienabbruch führenden unerwünschten Ereignissen in der MEDAL-Studie war unter Etoricoxib höher als unter Diclofenac.

#### Daten zur kardiovaskulären Sicherheit:

Die Häufigkeit schwerwiegender bestätigter thrombotischer kardiovaskulärer Ereignisse (d. h. kardiale, zerebrovaskuläre und periphere vaskuläre Ereignisse) war zwischen Etoricoxib und Diclofenac vergleichbar, die Daten sind in Tabelle 1 zusammengefasst. In allen analysierten Subgruppen einschließlich Patientenkategorien mit verschiedenen kardiovaskulären Risikofaktoren zu Studienbeginn gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede bei den Häufigkeiten thrombotischer Ereignisse zwischen Etoricoxib und Diclofenac. Einzeln betrachtet waren die relativen Risiken für schwerwiegende bestätigte thrombotische kardiovaskuläre Ereignisse zwischen Etoricoxib 60 mg oder 90 mg und Diclofenac 150 mg vergleichbar.

**Tabelle 1: Häufigkeiten bestätigter thrombotischer kardiovaskulärer Ereignisse  
(gepooltes MEDAL-Programm)**

	<b>Etoricoxib (n=16.819) 25.836 Patientenjahre</b>	<b>Diclofenac (n=16.483) 24.766 Patientenjahre</b>	<b>Vergleich zwischen den Behandlungen</b>
	<b>Häufigkeit<sup>†</sup> (95 % KI)</b>	<b>Häufigkeit<sup>†</sup> (95 % KI)</b>	<b>Relatives Risiko (95 % KI)</b>
<b>Schwerwiegende bestätigte thrombotische kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse</b>			
Per Protokoll	1,24 (1,11; 1,38)	1,30 (1,17; 1,45)	0,95 (0,81; 1,11)
Intent-to-treat	1,25 (1,14; 1,36)	1,19 (1,08; 1,30)	1,05 (0,93; 1,19)
<b>Bestätigte kardiale Ereignisse</b>			
Per Protokoll	0,71 (0,61; 0,82)	0,78 (0,68; 0,90)	0,90 (0,74; 1,10)
Intent-to-treat	0,69 (0,61; 0,78)	0,70 (0,62; 0,79)	0,99 (0,84; 1,17)
<b>Bestätigte zerebrovaskuläre Ereignisse</b>			
Per Protokoll	0,34 (0,28; 0,42)	0,32 (0,25; 0,40)	1,08 (0,80; 1,46)

Intent-to-treat	0,33 (0,28; 0,39)	0,29 (0,24; 0,35)	1,12 (0,87; 1,44)
Bestätigte periphere vaskuläre Ereignisse			
Per Protokoll	0,20 (0,15; 0,27)	0,22 (0,17; 0,29)	0,92 (0,63; 1,35)
Intent-to-treat	0,24 (0,20; 0,30)	0,23 (0,18; 0,28)	1,08 (0,81; 1,44)

†Ereignisse pro 100 Patientenjahre; KI=Konfidenzintervall  
n=Gesamtzahl Patienten der Per-Protokoll-Analyse

Per Protokoll: Alle Ereignisse unter Studienmedikation oder 14 Tage nach deren Absetzen (ausgeschlossen: Patienten, die < 75% der Studienmedikation oder andere NSAR in >10% der Zeit einnahmen).

Intent-to-treat: Alle bestätigten Ereignisse bis zum Studienende (einschließlich Patienten, die möglicherweise nach Absetzen der Studienmedikation andere Therapien erhielten). Gesamtzahl randomisierter Patienten, n= 17.412 unter Etoricoxib und 17.289 unter Diclofenac.

Kardiovaskuläre Mortalität und Gesamtmortalität waren in den Etoricoxib- und Diclofenac-Behandlungsgruppen vergleichbar.

#### Kardioreneale Ereignisse:

Ca. 50 % der in die MEDAL-Studie eingeschlossenen Patienten hatten zu Studienbeginn eine vorbestehende Hypertonie. In der Studie war die Inzidenz der Studienabbrüche aufgrund von hypertensiven Ereignissen statistisch signifikant höher unter Etoricoxib als unter Diclofenac. Die Inzidenz dekompensierter herzinsuffizienter Ereignisse (Studienabbrüche und schwerwiegende Ereignisse) waren unter Etoricoxib 60 mg und Diclofenac 150 mg vergleichbar; die jeweiligen Inzidenzen waren allerdings höher unter Etoricoxib 90 mg als unter Diclofenac 150 mg (statistisch signifikant für 90 mg Etoricoxib vs. 150 mg Diclofenac in der MEDAL-Arthrose-Kohorte). Die Inzidenz bestätigter dekompensierter herzinsuffizienter Ereignisse (schwerwiegend mit nachfolgender Krankenhauseinweisung oder notärztlicher Betreuung) war nicht-signifikant höher unter Etoricoxib als unter Diclofenac 150 mg, wobei dieser Effekt dosisabhängig war. Die Inzidenz der Abbruchrate aufgrund von ödematösen Ereignissen war unter Etoricoxib höher als unter Diclofenac 150 mg, wobei dieser Effekt dosisabhängig war (statistisch signifikant für Etoricoxib 90 mg, nicht aber für Etoricoxib 60 mg).

Die kardiorenen Ergebnisse der EDGE- und EDGE-II-Studien entsprachen den für die MEDAL-Studie beschriebenen.

In den einzelnen Studien des MEDAL-Studienprogramms lag die absolute Häufigkeit der Studienabbrüche für Etoricoxib (60 mg oder 90 mg) in allen Behandlungsgruppen bei Werten bis zu 2,6 % für Hypertonie, bis zu 1,9 % für Ödeme und bis zu 1,1 % für dekompensierte Herzinsuffizienzen, wobei höhere Abbruchraten unter Etoricoxib 90 mg als unter Etoricoxib 60 mg beobachtet wurden.

#### Daten des MEDAL-Studienprogramms zur gastrointestinalen (GI) Verträglichkeit:

In jeder der einzelnen Studien des MEDAL-Studienprogramms wurde eine signifikant niedrigere Häufigkeit von Therapieabbrüchen aufgrund jeglicher klinischer unerwünschter Ereignisse im GI-Trakt (z. B. Dyspepsie, Bauchschmerzen, Ulkus) unter Etoricoxib als unter Diclofenac beobachtet. Die Abbruchraten aufgrund jeglicher klinischer unerwünschter Ereignisse im GI-Trakt pro 100 Patientenjahre über die gesamte Studiendauer waren wie folgt: 3,23 für Etoricoxib und 4,96 für Diclofenac in der MEDAL-Studie; 9,12 für Etoricoxib und 12,28 für Diclofenac in der EDGE-Studie sowie 3,71 für Etoricoxib und 4,81 für Diclofenac in der EDGE-II-Studie.

#### Daten des MEDAL-Studienprogramms zur gastrointestinalen Sicherheit:

Insgesamt wurden Ereignisse im oberen Gastrointestinaltrakt als Perforationen, Ulzera und Blutungen (PUB) definiert. In der Untergruppe komplizierter Ereignisse der gesamten oberen GI-Ereignisse wurden Perforationen, Obstruktionen und komplizierte Blutungen eingeschlossen; die Untergruppe

unkomplizierter Ereignisse im oberen GI-Trakt umfasste unkomplizierte Blutungen und Ulzera. Es wurde eine signifikant niedrigere Häufigkeit der gesamten Ereignisse im oberen GI-Trakt unter Etoricoxib als unter Diclofenac beobachtet. Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit komplizierter Ereignisse zwischen Etoricoxib und Diclofenac. Für Blutungen im oberen GI-Trakt (kombinierte Untergruppe aus komplizierten und unkomplizierten Ereignissen) gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen Etoricoxib und Diclofenac. Der gastrointestinale Vorteil von Etoricoxib war bei Patienten, die gleichzeitig niedrig dosierte Acetylsalicylsäure einnahmen (ca. 33 % der Patienten), nicht statistisch signifikant im Vergleich zu Diclofenac.

Die Häufigkeit pro 100 Patientenjahre bestätigter komplizierter und unkomplizierter klinischer Ereignisse im oberen GI-Trakt (Perforationen, Ulzera und Blutungen [PUB]) betrug 0,67 (95 % KI 0,57; 0,77) unter Etoricoxib und 0,97 (95 % KI 0,85; 1,10) unter Diclofenac, was ein relatives Risiko von 0,69 (95 % KI; 0,57; 0,83) ergab.

Die Häufigkeit bestätigter Ereignisse im oberen GI-Trakt bei älteren Patienten wurde ausgewertet und die ausgeprägteste Senkung wurde bei Patienten ab 75 Jahren beobachtet (unter Etoricoxib 1,35 [95 % KI 0,94; 1,87] vs. unter Diclofenac 2,78 [95 % KI 2,14; 3,56] Ereignisse pro 100 Patientenjahre).

Die Häufigkeiten bestätigter klinischer Ereignisse im unteren GI-Trakt (Dünnd- oder Dickdarmperforation, Obstruktion oder Blutung [POB]) unterschieden sich zwischen Etoricoxib und Diclofenac nicht signifikant.

Daten des MEDAL-Studienprogramms zur hepatischen Sicherheit:  
Etoricoxib war mit einer statistisch signifikant geringeren Abbruchrate aufgrund hepatischer unerwünschter Ereignisse als Diclofenac verbunden. Im gepoolten MEDAL-Studienprogramm beendeten 0,3 % der Patienten unter Etoricoxib und 2,7 % der Patienten unter Diclofenac die Behandlung aufgrund hepatischer unerwünschter Ereignisse. Die Häufigkeit pro 100 Patientenjahre betrug 0,22 unter Etoricoxib und 1,84 unter Diclofenac (p-Wert < 0,001 für Etoricoxib vs. Diclofenac). Jedoch waren die meisten hepatischen Ereignisse im MEDAL-Studienprogramm nicht schwerwiegend.

#### Weitere Daten zur thrombotischen kardiovaskulären Sicherheit

In anderen Studien außerhalb des MEDAL-Studienprogramms wurden ca. 3.100 Patienten mit Etoricoxib in Dosen  $\geq$  60 mg täglich über 12 Wochen oder länger behandelt. Es gab keinen erkennbaren Unterschied in der Häufigkeit bestätigter schwerer thrombotischer kardiovaskulärer Ereignisse zwischen den Patienten unter Etoricoxib  $\geq$  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 endothelialem) Prostacyclin ohne thrombozytäres Thromboxan zu beeinflussen. Die klinische Bedeutung dieser Beobachtungen ist noch nicht geklärt.

#### Weitere Daten zur gastrointestinalen Sicherheit

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.

#### Untersuchung der Nierenfunktion bei älteren Patienten

Eine randomisierte, doppelblinde, plazebo-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 Plazebo auf die Natriumurinauscheidung, 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 Natriumurinaausscheidung war während der 2 Wochen der Behandlung vergleichbar. Unter allen Wirkstoffen wurde im Vergleich zu Plazebo 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  $C_{\max} = 3,6 \mu\text{g}/\text{ml}$ ) 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 ( $AUC_{0-24h}$ ) 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  $0,05-5 \mu\text{g}/\text{ml}$  zu ca. 92 % an Plasmaproteine gebunden. Das Verteilungsvolumen im Steady-State ( $V_{\text{dss}}$ ) 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 Faezes 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; 30 mg Etoricoxib einmal täglich wurde bei dieser Population nicht untersucht. Für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score  $\geq 10$ ) 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 wurde eine behandlungsbedingte Zunahme kardiovaskulärer Missbildungen bei Expositionen beobachtet, die unterhalb der klinischen Exposition bei therapeutischer Humantagesdosis (90 mg) lagen. Jedoch wurden keine behandlungsbedingten äußerlichen oder skelettalen Missbildungen bei den Feten beobachtet. Bei Ratten und Kaninchen kam es zu einer dosisabhängigen Zunahme der Abgänge nach Implantation bei Expositionen, die größer oder gleich dem 1,5fachen der Humanexposition waren (siehe 4.3 und 4.6).

Etoricoxib tritt in die Milch säugender Ratten in Konzentrationen über, die ca. der 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 Liste der sonstigen Bestandteile**

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

*Tablettenüberzug:* Carnaubawachs, Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Titandioxid (E 171), Triacetin. Die 30-mg, 60-mg- und 120-mg-Filmtabletten enthalten ferner Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172) und Indigocarmin, Aluminiumsalz (E 132).

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Flaschen: Das Behältnis fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Blisterpackung: In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

### **6.5 Art und Inhalt der Behältnisse**

30 mg:

Aluminium/Aluminium Blisterpackung in Packungen zu 7 und 28 Filmtabletten.

60 mg, 90 mg und 120 mg Filmtabletten:

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

Aluminium/Aluminium Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen in Packungen zu 50 oder 100 Tabletten .

Weisse, runde, HDPE Flaschen mit einem weißen, Polypropylen-Verschluß zu 30 Filmtabletten mit zwei 1-Gramm-Trockenmittelbehältnissen oder 90 Filmtabletten mit einem 1-Gramm-Trockenmittelbehältnis.

Möglicherweise werden nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht..

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine speziellen Hinweise.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

<[siehe Annex I -ist national auszufüllen]>

{Name und Anschrift}

<{Tel.-Nr.:}>

<{Fax-Nr.:}>

<{e-mail:}>

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

<[ist national auszufüllen]>

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

<[ist national auszufüllen]>

**10. STAND DER INFORMATION**

<[ist national auszufüllen]>

## **ETIKETTIERUNG**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

### **UMKARTON**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

ARCOXIA (siehe Annex I)> 30 mg Filmtabletten  
ARCOXIA (siehe Annex I)>60 mg Filmtabletten  
ARCOXIA (siehe Annex I)>90 mg Filmtabletten  
ARCOXIA (siehe Annex I)> 120 mg Filmtabletten

<[siehe Annex I - ist national auszufüllen]>

Etoricoxib

#### **2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Filmtablette enthält 30 mg Etoricoxib.  
Jede Filmtablette enthält 60 mg Etoricoxib.  
Jede Filmtablette enthält 90 mg Etoricoxib.  
Jede Filmtablette enthält 120 mg Etoricoxib.

#### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält auch Lactose. Weitere Angaben siehe Gebrauchsinformation.

#### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

##### **30 mg:**

7 Filmtabletten  
28 Filmtabletten

##### **60 mg / 90 mg / 120 mg**

2 Filmtabletten  
5 Filmtabletten  
7 Filmtabletten  
10 Filmtabletten  
14 Filmtabletten  
20 Filmtabletten  
28 Filmtabletten  
30 Filmtabletten  
50 Filmtabletten  
84 Filmtabletten  
98 Filmtabletten  
100 Filmtabletten  
50 Filmtabletten (Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen)  
100 Filmtabletten (Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen)  
30 Filmtabletten (HDPE-Flaschen)  
90 Filmtabletten (HDPE-Flaschen)

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen.  
Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH****8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis.

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE****Flaschen:**

Das Behältnis fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**Blisterpackung:**

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

{Name und Anschrift}

<{Tel.-Nr.:}>

<{Fax-Nr.:}>

<{e-mail:}>

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

[ist national auszufüllen]

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

[ist national auszufüllen]

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

<[ist national auszufüllen]>

**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

<[ist national auszufüllen]>

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

ARCOXIA (siehe Annex I) - 30 mg Filmtabletten

ARCOXIA (siehe Annex I) - 60 mg Filmtabletten

ARCOXIA (siehe Annex I) 90 mg Filmtabletten

ARCOXIA (siehe Annex I) 120 mg Filmtabletten

<[siehe Annex I - ist national auszufüllen]>

Etoricoxib

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

<[siehe Annex I - ist national auszufüllen]>

MSD

**3. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

Verw. bis:

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**HDPE-Flaschen**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

ARCOXIA (siehe Annex I) - 30 mg Filmtabletten  
ARCOXIA (siehe Annex I) 60 mg Filmtabletten  
ARCOXIA(siehe Annex I)90 mg Filmtabletten  
ARCOXIA (siehe Annex I) 120 mg Filmtabletten

<[siehe Annex I - ist national auszufüllen]>

Etoricoxib

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Zum Einnehmen  
Packungsbeilage beachten.

**3. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis.  
Verw. bis:  
EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.  
Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

30 Filmtabletten (HDPE-Flaschen)  
90 Filmtabletten (HDPE-Flaschen)

**6. WEITERE ANGABEN**

## **PACKUNGSBEILAGE**

## **GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER**

**ARCOXIA (siehe Annex I) 30 mg Filmtabletten**

**ARCOXIA (siehe Annex I) 60 mg Filmtabletten**

**ARCOXIA (siehe Annex I) 90 mg Filmtabletten**

**ARCOXIA (siehe Annex I) 120 mg Filmtabletten**

<[siehe Annex I - ist national auszufüllen]>

**Etoricoxib**

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist ARCOXIA und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von ARCOXIA beachten?
3. Wie ist ARCOXIA einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist ARCOXIA aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

### **1. WAS IST ARCOXIA UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?**

- ARCOXIA gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als selektive COX-2-Hemmer bezeichnet werden. Diese Arzneimittel wiederum gehören zu der als nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) bezeichneten Arzneimittelklasse.
- ARCOXIATrägt dazu bei, die Schmerzen und Schwellungen (Entzündungen) in Gelenken und Muskeln zu lindern, die Patienten mit einer degenerativen oder entzündlichen Gelenkerkrankung (Arthrose, rheumatoide Arthritis oder (Spondylitis ankylosans [Morbus Bechterew]) oder mit einem Gichtanfall (Gichtarthritis) betreffen.

#### **Was ist Arthrose?**

Arthrose ist eine Gelenkerkrankung. Sie entsteht durch den allmählichen Abbau des Knorpels, der die Knochenenden abfedert. So kommt es zu Schwellungen (Entzündungen), Schmerzen, Berührungsempfindlichkeit, Steifigkeit und körperlichen Einschränkungen.

#### **Was ist rheumatoide Arthritis?**

Rheumatoide Arthritis ist eine entzündliche Langzeiterkrankung der Gelenke. Sie verursacht Schmerzen, steife, geschwollene Gelenke und eine zunehmende Einschränkung der Beweglichkeit der betroffenen Gelenke. Die Krankheit verursacht auch andere Entzündungen im Körper.

## **Was ist Gichtarthritis?**

Gichtarthritis ist eine Krankheit, die durch plötzliche, wiederkehrende, sehr schmerzhafte Gichtanfälle mit Entzündung und Rötung der Gelenke gekennzeichnet ist. Gichtarthritis wird durch die Ablagerung von Mineralkristallen in den Gelenken verursacht.

## **Was ist Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew)?**

Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) ist eine entzündliche Erkrankung der Wirbelsäule und der großen Gelenke.

## **2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON ARCOXIA BEACHTEN?**

### **ARCOXIA darf nicht eingenommen werden**

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Etoricoxib oder einen der sonstigen Bestandteile von ARCOXIA sind (siehe unter *6. Weitere Informationen*).
- wenn Sie allergisch auf nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) einschließlich Acetylsalicylsäure und COX-2-Hemmer sind (siehe *4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?*).
- wenn Sie gegenwärtig ein Geschwür oder Blutungen im Magen-Darm-Trakt haben.
- wenn Sie an einer schweren Lebererkrankung leiden.
- wenn Sie an einer schweren Nierenerkrankung leiden.
- wenn Sie schwanger sind bzw. schwanger sein könnten, oder wenn Sie stillen (siehe *Schwangerschaft und Stillzeit*).
- wenn Sie jünger als 16 Jahre sind.
- wenn Sie an einer entzündlichen Darmerkrankung (z.B. Morbus Crohn, ulzerative Kolitis oder Koli-
- tis) leiden.
- wenn Ihr Arzt bei Ihnen eine Herzkrankung wie Herzleistungsschwäche (mäßige oder schwere Ausprägungen), Angina pectoris (Schmerzen im Brustkorb) festgestellt hat oder wenn Sie bereits einmal einen Herzinfarkt, eine Operation an den Herzkranzgefäßen (Bypass-Operation), eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (Durchblutungsstörungen der Beine oder Füße mit verengten oder verschlossenen Arterien) oder einen Schlaganfall (einschließlich schlaganfallähnliches Ereignis, sog. Transitorische Ischämische Attacke TIA) hatten. Etoricoxib kann Ihr Risiko für einen Herzinfarkt oder Schlaganfall geringfügig erhöhen und daher dürfen jene Patienten es nicht einnehmen, die bereits eine Herzerkrankung oder einen Schlaganfall hatten.
- wenn Sie an Bluthochdruck leiden, der durch eine Behandlung nicht ausreichend kontrolliert ist (fragen Sie bei Ihrem Arzt oder der Arzthelferin nach, wenn Sie sich nicht sicher sind, ob Ihr Blutdruck ausreichend kontrolliert ist).

Wenn Sie der Meinung sind, dass einer dieser Umstände auf Sie zutrifft, nehmen Sie die Tabletten nicht, bevor Sie bei Ihrem Arzt nachgefragt haben.

### **Besondere Vorsicht bei der Einnahme von ARCOXIA ist erforderlich**

ARCOXIA könnte für Sie ungeeignet sein oder Sie könnten spezielle regelmäßige Untersuchungen während der Einnahme benötigen, wenn einer oder mehrere der folgenden Punkte auf Sie zutreffen:

- Sie haben oder hatten bereits Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts mit Blutungen oder Geschwüren.
- Sie leiden an Flüssigkeitsmangel, z. B. infolge häufigen Erbrechens oder Durchfalls.
- Sie leiden an Schwellungen aufgrund von Flüssigkeitseinlagerungen.

- Sie haben oder hatten bereits eine Herzleistungsschwäche, einen Herzinfarkt oder eine andere Herzerkrankung.
- Sie haben oder hatten bereits einen Schlaganfall oder ein schlaganfallähnliches Ereignis.
- Sie haben oder hatten bereits erhöhten Blutdruck. ARCOXIA kann bei einigen Personen zu Bluthochdruck führen, insbesondere unter hohen Dosen. Ihr Arzt wird Ihren Blutdruck von Zeit zu Zeit überprüfen.
- Sie haben oder hatten bereits eine Leber- oder Nierenerkrankung.
- Sie werden gerade aufgrund einer Infektion behandelt. ARCOXIA kann Fieber, ein Anzeichen einer Infektion, verbergen oder unterdrücken.
- Sie sind eine Frau, die eine Schwangerschaft plant.
- Sie sind bereits älter (d. h. über 65 Jahre).
- Sie leiden an Zuckerkrankheit, erhöhten Blutfettwerten oder Sie rauchen. Diese Faktoren können Ihr Risiko für eine Herzerkrankung erhöhen.

Wenn Sie sich nicht sicher sind, ob Sie von einem oder mehreren der genannten Punkte betroffen sind, wenden Sie sich an Ihren Arzt, **bevor Sie mit der Einnahme von ARCOXIA beginnen**, um herauszufinden, ob dieses Arzneimittel für Sie geeignet ist.

ARCOXIA ist sowohl bei älteren als auch bei jüngeren erwachsenen Patienten gleich gut wirksam und verträglich. Wenn Sie bereits älter sind (d. h. über 65 Jahre), wird Ihr Arzt Sie entsprechend sorgfältig kontrollieren. Für ältere Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

### **Bei Einnahme von ARCOXIA mit anderen Arzneimitteln**

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Dies ist vor allem wichtig, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen/anwenden, denn Ihr Arzt wird überprüfen, ob Ihre Arzneimittel korrekt wirken, sobald Sie mit der Behandlung mit ARCOXIA beginnen:

- Arzneimittel zur Blutverdünnung (Antikoagulanzien) wie Warfarin
- Rifampicin (ein Antibiotikum)
- Methotrexat (ein Arzneimittel zur Unterdrückung des Immunsystems, das oft bei rheumatoider Arthritis verordnet wird)
- Arzneimittel zur Behandlung von Bluthochdruck und Herzleistungsschwäche, die als ACE-Hemmer oder Angiotensin-Antagonisten bezeichnet werden, wie z. B. Enalapril und Ramipril oder Losartan und Valsartan
- Lithium (ein Arzneimittel zur Behandlung bestimmter Formen von Depressionen)
- Diuretika (Entwässerungsmittel)
- Ciclosporin oder Tacrolimus (Arzneimittel zur Unterdrückung des Immunsystems)
- Digoxin (Arzneimittel zur Behandlung von Herzleistungsschwäche oder Herzrhythmusstörungen)
- Minoxidil (Arzneimittel zur Behandlung des Bluthochdrucks)
- Salbutamol als Tabletten oder Suspension zum Einnehmen (Arzneimittel zur Behandlung von Asthma)
- die "Pille" zur Schwangerschaftsverhütung
- Hormonersatztherapie
- Acetylsalicylsäure, denn das Risiko für Geschwüre im Magen-Darm-Trakt ist erhöht, wenn Sie Acetylsalicylsäure mit ARCOXIA einnehmen.
  - ARCOXIA kann zusammen mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure eingenommen werden. Wenn Sie niedrig dosierte Acetylsalicylsäure zur Vorbeugung eines Herzinfarkts

- oder Schlaganfalls einnehmen, dürfen Sie Acetylsalicylsäure nicht absetzen, ohne vorher Ihren Arzt zu fragen.
- Nehmen Sie während der Behandlung mit ARCOXIA keine höheren Dosen Acetylsalicylsäure und keine anderen Arzneimittel gegen Entzündungen.

## **Schwangerschaft und Stillzeit**

ARCOXIA darf nicht während der Schwangerschaft eingenommen werden. Wenn Sie schwanger sind, vermuten schwanger zu sein oder eine Schwangerschaft planen, nehmen Sie die Filmtabletten nicht ein. Wenn Sie schwanger werden, beenden Sie die Behandlung und wenden sich an Ihren Arzt. Wenden Sie sich auch an Ihren Arzt, wenn Sie sich nicht sicher sind oder weitere Fragen haben.

Es ist nicht bekannt, ob ARCOXIA in die Muttermilch übergeht. Wenn Sie stillen oder stillen möchten, sprechen Sie vor der Einnahme von ARCOXIA mit Ihrem Arzt. Während der Behandlung mit ARCOXIA dürfen Sie nicht stillen.

## **Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

Bei einigen Patienten wurde über Schwindel und Schläfrigkeit unter der Behandlung mit <Etoricoxib>ARCOXIA berichtet. Sie dürfen nicht Auto fahren, wenn Sie Schwindel oder Schläfrigkeit verspüren.

Sie dürfen keine Werkzeuge benutzen und keine Maschinen bedienen, wenn Sie Schwindel oder Schläfrigkeit verspüren.

## **Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von ARCOXIA**

ARCOXIA enthält Lactose. Bitte nehmen Sie ARCOXIA daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie an einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

## **3. WIE IST ARCOXIA EINZUNEHMEN?**

Nehmen Sie ARCOXIA immer genau nach der Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Kinder oder Jugendliche unter 16 Jahren dürfen ARCOXIA nicht einnehmen.

Nehmen Sie ARCOXIA einmal täglich ein. ARCOXIA kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Nehmen Sie keine höhere Dosis ein, als für Ihre Erkrankung empfohlen wird. Ihr Arzt wird die Behandlung in regelmäßigen Abständen mit Ihnen besprechen. Es ist wichtig, die niedrigste Dosis anzuwenden, die Ihnen zur Schmerzlinderung ausreicht, und ARCOXIA nicht länger als erforderlich einzunehmen. Das Risiko für einen Herzinfarkt oder Schlaganfall kann mit der Behandlungsdauer steigen, insbesondere bei hohen Dosierungen.

### *Arthrose*

Die empfohlene Dosis beträgt 30 mg Etoricoxib (entspricht 1 Filmtablette ARCOXIA 30 mg) einmal täglich. Die Dosis kann bei Bedarf auf eine Höchstdosis von 60 mg Etoricoxib (entspricht 1 Filmtablette ARCOXIA 60 mg) einmal täglich erhöht werden.

### *Rheumatoide Arthritis*

Die empfohlene Dosis beträgt 90 mg Etoricoxib (entspricht 1 Filmtablette ARCOXIA 90 mg) einmal täglich.

### **Gichtarthritis**

Die empfohlene Dosis beträgt 120 mg Etoricoxib (entspricht 1 Filmtablette ARCOXIA 120 mg) einmal täglich und sollte nur für die Dauer der akuten Beschwerden eingenommen werden. Die Behandlungsdauer ist auf höchstens 8 Tage begrenzt.

### **Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew)**

Die empfohlene Dosis beträgt 90 mg Etoricoxib (entspricht 1 Filmtablette ARCOXIA 90 mg) einmal täglich.

### **Patienten mit Lebererkrankungen**

Wenn Sie an einer leichten Lebererkrankung leiden, sollten Sie nicht mehr als 60 mg Etoricoxib (entspricht 1 Filmtablette ARCOXIA 60 mg) pro Tag einnehmen.

Wenn Sie an einer **mäßigen** Lebererkrankung leiden, sollten Sie nicht mehr als 60 mg Etoricoxib (entspricht 1 Filmtablette ARCOXIA 60 mg) **jeden zweiten Tag** oder 30 mg Etoricoxib (entspricht 1 Filmtablette ARCOXIA 30 mg) einmal täglich einnehmen.

### **Wenn Sie eine größere Menge ARCOXIA eingenommen haben als Sie sollten**

Nehmen Sie nie mehr Tabletten ein, als vom Arzt verordnet. Sollten Sie jedoch zu viele Tabletten eingenommen haben, müssen Sie unverzüglich einen Arzt aufsuchen.

### **Wenn Sie die Einnahme vergessen haben**

Es ist wichtig, ARCOXIA so einzunehmen, wie es Ihr Arzt Ihnen verordnet hat. Wenn Sie eine Dosis vergessen haben, setzen Sie die Einnahme am nächsten Tag wie gewohnt fort. Nehmen Sie keine zusätzliche Dosis ein, um die vergessene Dosis aufzuholen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

## **4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?**

Wie alle Arzneimittel kann ARCOXIA Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

### **Wenn bei Ihnen eines oder mehrere der folgenden Anzeichen auftreten, beenden Sie sofort die Einnahme von ARCOXIA und fragen Sie Ihren Arzt um Rat:**

- wenn Kurzatmigkeit, Schmerzen im Brustkorb oder Schwellungen an den Knöcheln auftreten oder sich verschlechtern.
- Gelbfärbung der Haut und Augen (Gelbsucht) - dies sind Anzeichen einer möglichen Lebererkrankung.
- heftige oder anhaltende Bauchschmerzen und/oder eine Schwarzfärbung des Stuhls.
- eine allergische Reaktion - mögliche Anzeichen sind z. B. Hautreaktionen wie Geschwüre oder Blasen; Schwellungen von Gesicht, Lippen, Zunge und/oder Hals, die zu Atembeschwerden führen können.

Folgende Nebenwirkungen können unter der Behandlung mit ARCOXIA auftreten:

### **Häufig (treten bei 1 bis 10 von 100 behandelten Patienten auf)**

Schwäche und Müdigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, grippeartige Erkrankung, Durchfall, Blähungen, Übelkeit, Verdauungsbeschwerden (Dyspepsie), Magenschmerzen oder -beschwerden, Sodbrennen, Veränderungen von Labortests des Bluts zur Untersuchung Ihrer Leberfunktion,

Schwellungen der Beine und/oder Füße aufgrund von Flüssigkeitseinlagerungen (Ödemen), erhöhter Blutdruck, Herzklopfen, Einblutungen in die Haut.

***Gelegentlich* (treten bei 1 bis 10 von 1000 behandelten Patienten auf)**

Aufgeblähter Magen, Schmerzen im Brustkorb, Herzleistungsschwäche, Herzinfarkt, Schlaganfall, vorübergehendes schlaganfallähnliches Ereignis (Transitorische Ischämische Attacke), Herzrhythmusstörung (Vorhofflimmern), Infektionen der oberen Atemwege, erhöhte Werte von Kalium im Blut, Veränderungen von Labortests des Bluts oder Urins zur Untersuchung der Nierenfunktion, Veränderung der Darmtätigkeit einschließlich Verstopfung, trockener Mund, Geschwüre der Mundschleimhaut, Veränderung des Geschmacksempfindens, Magen-Darm-Entzündung, Magenschleimhautentzündung, Magen-Darm-Geschwür, Übelkeit mit Erbrechen, Reizdarm, Entzündungen der Speiseröhre, Verschwommensehen, Bindegauzentzündung mit gereizten geröteten Augen, Nasenbluten, Ohrgeräusche, Schwindel (Vertigo), Appetitveränderungen, Gewichtszunahme, Muskelkrämpfe/-spasmen, schmerzende und steife Muskeln, Schlaflosigkeit, Schläfrigkeit, taubes Gefühl oder Kribbeln, Angstgefühl, Depressionen, Konzentrationsstörungen, Atemnot, Husten, Schwellungen im Gesicht, Hitzewallungen, Hautausschlag oder Hautjucken, Infektionen der Harnwege.

***Selten* (treten bei 1 bis 10 von 10000 behandelten Patienten auf)**

erniedriger Natrium-Wert im Blut

***Sehr selten* (treten bei weniger als 1 von 10 000 behandelten Patienten auf)**

Allergische Reaktionen (die so schwerwiegend sein können, dass sie eine sofortige medizinische Behandlung erfordern) einschließlich Nesselsucht, Schwellungen von Gesicht, Lippen, Zunge und/oder Hals, die zu Atem- oder Schluckbeschwerden führen können, Bronchospasmus (Giemen oder Atemnot), schwerwiegende Hautreaktionen, Entzündungen der Magenschleimhaut und Magengeschwüre, evtl. auch schwerwiegend und mit Blutungen, Lebererkrankungen, schwerwiegende Nierenerkrankungen, starker Anstieg des Blutdrucks, Verwirrung, Wahrnehmung von nicht vorhandenen Dingen (Halluzinationen).

Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

## **5. WIE IST ARCOXIA AUFZUBEWAHREN?**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen das ARCOXIA nach dem auf dem Behältnis angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Flaschen: Das Behältnis fest verschlossen halten, , um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen..

Blisterpackungen: In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

## **6. WEITERE INFORMATIONEN**

### **Was ARCOXIA enthält**

Der Wirkstoff ist: Etoricoxib.

Jede Filmtablette enthält 30 mg, 60 mg, 90 mg oder 120 mg Etoricoxib.

- Die sonstigen Bestandteile sind:  
Tablettenkern:  
Calciumhydrogenphosphat, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), mikrokristalline Cellulose.
- Tablettenüberzug:  
Carnaubawachs, Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Titandioxid (E 171), Triacetin. Die 30-mg-, 60-mg- und 120-mg-Filmtabletten enthalten ferner Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172) (Farbstoff) und Indigocarmin, Aluminiumsalz (E 132) (Farbstoff).

### **Wie ARCOXIA aussieht und Inhalt der Packung**

ARCOXIA Filmtabletten sind in 4 Stärken erhältlich.

30-mg-Filmtabletten: blaugrüne, apfelförmige, bikonvexe Filmtabletten mit der Aufschrift '101' auf der einen und 'ACX 30' auf der anderen Seite und enthalten 30 mg Etoricoxib.

60-mg-Filmtabletten: dunkelgrüne, apfelförmige, bikonvexe Filmtabletten mit der Aufschrift '200' auf der einen und 'ARCOXIA 60' auf der anderen Seite.

90-mg-Filmtabletten: weiße, apfelförmige, bikonvexe Filmtabletten mit der Aufschrift '202' auf der einen und '<Etoricoxib> ARCOXIA 90' auf der anderen Seite.

120-mg-Filmtabletten: hellgrüne, apfelförmige, bikonvexe Filmtabletten mit der Aufschrift '204' auf der einen und 'ARCOXIA 120' auf der anderen Seite.

### Packungsgrößen:

30 mg Filmtabletten:

Packungen zu 7 und 28 Filmtabletten.

60 mg, 90 mg Filmtabletten, 120 mg Filmtabletten:

Packungen zu 2, 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 98 oder 100 Filmtabletten in Blisterpackungen; oder 30 und 90 Filmtabletten in Flaschen.

Möglicherweise werden nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller**

<[siehe Annex I - ist national auszufüllen]>

{Name und Anschrift}

<{Tel.-Nr.:}>

<{Fax-Nr.:}>

<{e-mail:}>

### **Dieses Arzneimittel ist in den Mitgliedstaaten des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) unter den folgenden Bezeichnungen zugelassen**

Belgien

Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg comprimés pelliculés

Bulgarien

ARCOXIA

Dänemark	Arcoxia
Deutschland	ARCOXIA 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg Filmtabletten
Estland	Arcoxia
Finnland	Arcoxia 30, 60, 90 ja 120 mg tabletter, kalvopäälysteinen
Frankreich	Arcoxia 30 mg, comprimé pelliculé
Griechenland	ARCOXIA 30mg, 60mg, 90mg, 120mg film-coated tablets
Irland	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg film-coated tablets
Island	Arcoxia
Italien	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg compresse rivestite con film
Lettland	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg apvalkotās tablets
Litauen	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg plévele dengtos tabletės
Luxemburg	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg comprimés pelliculés
Malta	S
Niederlande	ARCOXIA 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg film-coated tablets
Norwegen	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg
Österreich	Arcoxia Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg Filmtabletten,
Polen	ARCOXIA 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg tabletki powlekane
Portugal	ARCOXIA 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg comprimidos revestidos por película
Rumänien	ARCOXIA 60 mg, 90 mg, 120 mg, comprimate filmate
Schweden	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg filmdragerade tablettar
Slowakei	Turox 30 mg, 60 mg, 90 mg och 120 mg filmdragerade tablettar
Slowenien	ARCOXIA 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg
Spanien	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg filmsko obložene tablete Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg comprimidos recubiertos con película
Tschechische Republik	ARCOXIA 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg
Ungarn	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg filmtabletta
Vereinigtes Königreich	ARCOXIA 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg film-coated tablets
Zypern	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg

**Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im**

**ANHANG IV**

**BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

## **BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

Die zuständigen nationalen Behörden stellen sicher, dass die folgenden Bedingungen von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen erfüllt werden:

Eine Information für die Fachkreise (Direct Healthcare Professional Communication – DHPC) muss an alle Ärzte, die Etoricoxib gemäß den nationalen Vorschriften verschreiben, versandt werden. Dieses Schreiben sollte die Ärzteschaft über die kardiorenalen Risiken im Zusammenhang mit Arcoxia informieren und der vom CHMP empfohlenen DHPC entsprechen.