

## 1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

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

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

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

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

ARCOXIA® sollte in der niedrigsten wirksamen Dosis über einen möglichst kurzen Zeitraum verabreicht werden, da das kardiovaskuläre Risiko einer Therapie mit ARCOXIA® 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  $\geq 10$ ) 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).

**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  $\geq 10$ )
- Geschätzte Kreatinin-Clearance  $< 30$  ml/min
- Kinder und Jugendliche unter 16 Jahren
- Entzündliche Darmerkrankungen
- Herzinsuffizienz (NYHA II–IV)

- Patienten mit Hypertonie, deren Blutdruck nicht ausreichend kontrolliert ist
- Klinisch gesicherte koronare Herzkrankheit 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 ARCOXIA® 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 legen nahe, dass mit der Arzneimittelklasse der selektiven COX-2-Hemmer, verglichen mit Placebo und einigen NSAR, ein Risiko für thrombotische Ereignisse (insbesondere Myokardinfarkt und Schlaganfall) verbunden sein kann. ARCOXIA® sollte in der niedrigsten wirksamen Dosis über einen möglichst kurzen Zeitraum verabreicht werden, da das kardiovaskuläre Risiko einer Therapie mit ARCOXIA® 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 4.2, 4.3, 4.8 und 5.1).

Patienten mit erheblichen Risikofaktoren für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse (z. B. Bluthochdruck, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen) oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit sollten nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung mit ARCOXIA® 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 sollten thrombozytenaggregationshemmende Therapien 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 beein-

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

trächtigen. 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 3fache des oberen Normwertes) sollte Etoricoxib abgesetzt werden.

#### *Allgemeine Hinweise*

Falls es während der Behandlung zu einer Verschlechterung der oben beschriebenen Störungen kommt, sollten geeignete Maßnahmen ergriffen und ARCOXIA® gegebenenfalls abgesetzt 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 einschließlich exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom) wurden im Zusammenhang mit der Anwendung von NSAR einschließlich anderer COX-2(Cyclooxygenase 2)-Hemmer berichtet und können für Etoricoxib nicht ausgeschlossen werden (siehe 4.8). Überempfindlichkeitsreaktionen (Anaphylaxie und Angioödem) wurden bei Patienten unter Etoricoxib berichtet (siehe 4.8). Etoricoxib ist

beim ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeit abzusetzen.

Etoricoxib kann Fieber oder andere Symptome einer Entzündung 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). ARCOXIA® Tabletten enthalten Lactose. Patienten mit einer der seltenen Erbkrankheiten der Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

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

#### **Pharmakodynamische Wechselwirkungen**

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

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

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

**Ciclosporin und Tacrolimus:** Die gleichzeitige Anwendung von Ciclosporin oder Tacrolimus mit Etoricoxib wurde nicht untersucht; jedoch kann die gleichzeitige

Anwendung dieser Arzneimittel mit NSAR die nephrotoxischen Wirkungen von Ciclosporin oder Tacrolimus verstärken. Die Nierenfunktion sollte überwacht werden, wenn Etoricoxib zusammen mit einer von beiden Substanzen angewendet wird.

#### **Pharmakokinetische Wechselwirkungen**

##### *Wirkung von Etoricoxib auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel*

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

**Methotrexat:** In zwei Studien wurde die gleichzeitige Anwendung von 60 mg, 90 mg oder 120 mg Etoricoxib einmal täglich über sieben Tage hinweg bei Patienten untersucht, die Methotrexat in Dosen von 7,5–20 mg einmal wöchentlich bei rheumatoider Arthritis erhielten. Etoricoxib 60 mg und 90 mg hatten keine Wirkung auf die Plasmakonzentrationen von Methotrexat oder seine renale Clearance. In einer Studie hatte Etoricoxib 120 mg keine Wirkung, in der anderen Studie aber erhöhte Etoricoxib 120 mg die Plasmakonzentration von Methotrexat um 28 % und verringerte die renale Clearance von Methotrexat um 13 %. Eine entsprechende Überwachung toxischer Methotrexat-Wirkungen ist daher angebracht, wenn Etoricoxib mit Methotrexat gleichzeitig verabreicht wird.

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

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

**Digoxin:** Die einmal tägliche Anwendung von Etoricoxib 120 mg für 10 Tage veränderte bei gesunden Probanden weder die Steady-State-AUC<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 Sulfo-transferase-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 Sulfo-transferasen 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 nahe legen 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 und 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 Placebo beobachtet oder nach Markteinführung berichtet:

[Sehr häufig (>1/10), häufig (≥1/100, <1/10), gelegentlich (≥1/1.000, <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.

##### 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.  
Sehr selten: Myokardinfarkt.

##### Gefäßerkrankungen:

Häufig: Hypertonie.  
Gelegentlich: Flush.  
Sehr selten: zerebrovaskulärer Insult.

##### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Gelegentlich: Husten, Atemnot, Epistaxis.

##### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

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

##### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Gelegentlich: Ekchymose, Gesichtsoedeme, Pruritus, Hautausschlag.  
Sehr selten: Urtikaria.

##### Skelettmuskulatur- und Bindegewebs-erkrankungen:

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; Lebtoxi-zität einschließlich Leberschaden und Gelbsucht; Haut- und Schleimhautreaktionen sowie schwere Hautreaktionen (siehe 4.4).

**4.9 Überdosierung**

In klinischen Studien wurden keine Überdosierungen von Etoricoxib berichtet.

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

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

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

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN****5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

**Pharmakotherapeutische Gruppe:** Anti-phlogistika, Antirheumatika, nicht steroidale Analgetika, Coxibe

ATC Code: MO1 AH 05

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

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

Die Cyclooxygenase ist verantwortlich für die Prostaglandinbildung. Es wurden zwei Isoformen, COX-1 und COX-2, identifiziert. Die COX-2 ist diejenige Isoform des Enzyms, für die eine Induktion durch proinflammatorische Stimuli gezeigt wurde. Es wird postuliert, dass sie in erster Linie für die Synthese prostanoger 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 Funktio-

nen) 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 Magenzulzera gefunden; ihre Bedeutung im Rahmen des Heilungsprozesses von Ulzera ist jedoch nicht nachgewiesen.

Ca. 3.100 Patienten wurden mit Etoricoxib in Dosen  $\geq$  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  $\geq$  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 systemischem (und damit wahrscheinlich endotheliale) Prostacyclin ohne thrombozytäres Thromboxan zu beeinflussen. Die klinische Bedeutung dieser Beobachtungen ist noch nicht geklärt.

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

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

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

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

In zwei 12-wöchigen doppelblinden Endoskopiestudien war die kumulative Häufigkeit 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.

**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  $\mu$ 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 ( $AUC_{0-24h}$ ) beträgt 37,8  $\mu$ g · h/ml. Die Pharmakokinetik von Etoricoxib verläuft innerhalb des klinischen Dosierungsbereichs linear.

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

**Verteilung**

Etoricoxib wird beim Menschen in einem Konzentrationsbereich zwischen 0,05–5  $\mu$ g/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 Fäzes 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  $\geq 10$ ) 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 ent-

wickelten 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 beobachteten. In der 53- und der 106-wöchigen Toxizitätsstudie wurden gastrointestinale Ulzera auch bei Expositionen gesehen, die den beim Menschen unter therapeutischer Dosierung beobachteten vergleichbar waren. Bei hoher Exposition wurden beim Hund renale und gastrointestinale Anomalien gesehen.

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

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

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 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 H<sub>2</sub>O (E 172) und Indigocarmin, Aluminiumsalz (E 132).

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

### 6.4 Besondere Lagerungshinweise

Blisterpackung:  
In der Originalverpackung aufbewahren.

### 6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

#### ARCOXIA® 60 mg Filmtabletten:

Aluminium/Aluminium Blisterpackung in Packungen zu 7 [N1], 20 [N1], 50 [N2], 100 [N3] Filmtabletten.

Klinikpackungen zu 100 (2 x 50) Filmtabletten.

#### ARCOXIA® 90 mg Filmtabletten:

Aluminium/Aluminium Blisterpackung in Packungen zu 7 [N1], 20 [N1], 50 [N2], 100 [N3] Filmtabletten.

Klinikpackungen zu 100 (2 x 50) Filmtabletten.

#### ARCOXIA® 120 mg Filmtabletten:

Aluminium/Aluminium Blisterpackung in Packungen zu 7 [N1], 14 [N1], 28 [N2] Filmtabletten.

Klinikpackungen zu 100 (2 x 50) Filmtabletten.

### 6.6 Hinweise für die Handhabung

Keine speziellen Hinweise.

## 7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER



MSD SHARP & DOHME GMBH  
Lindenplatz 1  
85540 Haar

Postanschrift:  
Postfach 1202  
85530 Haar

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

Mitvertrieb durch:

MSD CHIBROPHARM GMBH  
85530 Haar

DIECKMANN ARZNEIMITTEL GMBH  
85530 Haar

CHIBRET PHARMAZEUTISCHE GMBH  
85530 Haar

VARIAPHARM ARZNEIMITTEL GMBH  
85530 Haar

## 8. ZULASSUNGSNUMMERN

ARCOXIA® 60 mg Filmtabletten:  
59863.00.00

ARCOXIA® 90 mg Filmtabletten:  
59863.01.00

ARCOXIA® 120 mg Filmtabletten:  
59863.02.00

**9. DATUM DER ZULASSUNG**

23. August 2004

**10. STAND DER INFORMATION**

Februar 2005

**11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/  
APOTHEKENPFLICHT**

Verschreibungspflichtig.

Diese Arzneimittel enthalten einen Stoff, dessen Wirkungen in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt sind. Der pharmazeutische Unternehmer hat deshalb der zuständigen Bundesoberbehörde einen Erfahrungsbericht nach § 49 Abs. 6 AMG vorzulegen.

---

ACX-GPC-2005\_02\_14/EUSPC-ACX-USR-  
022005/ACX-D-20050605  
INR: 10018/02-2005