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

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

FACHINFORMATION (ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DER ARZNEIMITTEL)

Etoricoxib Libra-Pharm

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Etoricoxib Libra-Pharm 30 mg Filmtabletten
Etoricoxib Libra-Pharm 60 mg Filmtabletten
Etoricoxib Libra-Pharm 90 mg Filmtabletten
Etoricoxib Libra-Pharm 120 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
30-mg-Tablette: 1,3 mg Lactose (als Monohydrat)
60-mg-Tablette: 2,7 mg Lactose (als Monohydrat)
90-mg-Tablette: 4,0 mg Lactose (als Monohydrat)
120-mg-Tablette: 5,3 mg Lactose (als Monohydrat)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

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 einer Seite.

90-mg-Filmtabletten: weiße, apfelförmige, bikonvexe Filmtabletten mit der Aufschrift "202" auf einer Seite.

120-mg-Filmtabletten: hellgrüne, apfelförmige, bikonvexe Filmtabletten mit der Aufschrift "204" auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Etoricoxib Libra-Pharm wird bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren angewendet 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.

Etoricoxib Libra-Pharm wird bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren angewendet zur Kurzzeitbehandlung mäßig starker Schmerzen nach Zahnoperationen.

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 und Art der Anwendung

Dosierung

Etoricoxib Libra-Pharm[1] sollte in der niedrigsten wirksamen Dosis über einen möglichst kurzen Zeitraum angewendet werden, da das kardiovaskuläre Risiko einer Therapie mit Etoricoxib Libra-Pharm 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 Linderung der Symptome kann eine höhere Dosis von 60 mg einmal täglich die Wirksamkeit verbessern. Bei Ausbleiben einer Steigerung des therapeutischen Nutzens sollten andere Behandlungsoptionen erwogen werden.

Rheumatoide Arthritis
Die empfohlene Dosis beträgt 60 mg einmal täglich. Bei manchen Patienten mit unzureichender Linderung der Symptome kann eine höhere Dosis von 90 mg einmal täglich die Wirksamkeit verbessern. Sobald sich der Patient klinisch stabilisiert hat, kann eine Dosisreduzierung auf 60 mg einmal täglich angezeigt sein. Bei Ausbleiben einer Steigerung des therapeutischen Nutzens sollten andere Behandlungsoptionen erwogen werden.

Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew)
Die empfohlene Dosis beträgt 60 mg einmal täglich. Bei manchen Patienten mit unzureichender Linderung der Symptome kann eine höhere Dosis von 90 mg einmal täglich die Wirksamkeit verbessern. Sobald sich der Patient klinisch stabilisiert hat, kann eine Dosisreduzierung auf 60 mg einmal täglich angezeigt sein. Bei Ausbleiben einer Steigerung des therapeutischen Nutzens sollten andere Behandlungsoptionen erwogen werden.

Behandlung akuter Schmerzen
Zur Behandlung akuter Schmerzen sollte Etoricoxib nur während der akuten symptomatischen Phase eingenommen werden.

Akute Gichtarthritis
Die empfohlene Dosis beträgt 120 mg einmal täglich. In klinischen Studien wurde Etoricoxib bei akuter Gichtarthritis 8 Tage lang angewendet.

Postoperative Schmerzen nach Zahnoperationen
Die empfohlene Dosis beträgt 90 mg einmal täglich, begrenzt auf eine maximale Behandlungsdauer von 3 Tagen. Bei einigen Patienten kann während des dreitägigen Behandlungszeitraums eine weitere postoperative Analgesie zusätzlich zu Etoricoxib Libra-Pharm notwendig sein.

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.

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

– bei postoperativen Schmerzen nach Zahnoperationen eine Dosis von 90 mg pro Tag nicht überschritten werden, begrenzt auf eine maximale Behandlungsdauer von 3 Tagen.

Spezielle Patientengruppen

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

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion
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 30 mg *einmal täglich* nicht überschritten werden.

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

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

Kinder und Jugendliche
Etoricoxib ist bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren kontraindiziert (siehe 4.3).

Art der Anwendung

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Aktives peptisches Ulkus oder aktive gastrointestinale Blutung.
- Patienten, bei denen nach der Anwendung von Acetylsalicylsäure oder nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) einschließlich COX-2(Cyclooxygenase 2)-Hemmern Bronchospasmus, akute Rhinitis, Nasenschleimhautschwellungen, angioneurotisches Ödem, Urtikaria oder allergieartige Reaktionen auftreten.
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe 4.6 und 5.3).
- Schwere Leberfunktionsstörungen (Serum-Albumin < 25 g/l oder Child-Pugh-Score ≥ 10).
- Geschätzte Kreatinin-Clearance < 30 ml/min.
- Kinder und Jugendliche unter 16 Jahren.
- Entzündliche Darmerkrankungen.

- Herzinsuffizienz (NYHA II - IV).

- Patienten mit Hypertonie, deren Blutdruck 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, sollten die kürzestmögliche Behandlungsdauer und die niedrigste wirksame tägliche Dosis verwendet werden. Die Notwendigkeit einer symptomatischen Therapie und das Ansprechen auf die Therapie sollten, 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 nichtsteroidalen 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 3-Fache oder mehr des oberen Normwertes) beobachtet.

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

Allgemeine Hinweise
Falls es während der Behandlung zu einer Verschlechterung der oben beschriebenen Organfunktionen kommt, sollten geeignete Maßnahmen ergriffen und ein Abbruch der Etoricoxib-Therapie erwogen werden. Die Anwendung von Etoricoxib sollte bei älteren Patienten sowie bei Patienten mit renaler, hepatischer oder kardialer Dysfunktion unter geeigneter medizinischer Überwachung erfolgen.

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

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

Etoricoxib kann Fieber oder andere Symptome einer Entzündung oder Infektion maskieren.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Warfarin oder anderen oralen 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).

Etoricoxib Libra-Pharm Tabletten enthalten Lactose. 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 sollte 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 (Norethisteron) erhöhte die Steady-State-$AUC_{0 - 24 h}$ von EE um 37 %. Eine gleichzeitige oder um 12 Stunden versetzte Anwendung von Etoricoxib 120 mg und demselben oralen Kontrazeptivum erhöhte die Steady-State-$AUC_{0 - 24 h}$ 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™, ein in den USA vertriebenes Arzneimittel) erhöhte die Steady-State-$AUC_{0 - 24 h}$ 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 ($AUC_{0 - 24 h}$) dieser Estrogen-Bestandteile von Premarin™ lagen unter der Hälfte der Werte, die nach Erhöhung der Dosis von Premarin™ allein von 0,625 mg auf 1,25 mg beobachtet wurden. Die klinische Bedeutung dieser Erhöhungen ist nicht bekannt und höhere Dosen Premarin™ wurden nicht in Kombination mit Etoricoxib untersucht. Diese Anstiege der Estrogenkonzentrationen sind bei der Wahl einer postmenopausalen Hormontherapie bei gleichzeitiger Anwendung mit Etoricoxib zu bedenken, da eine erhöhte Estrogenexposition zu einem größeren Risiko für spezifische Nebenwirkungen einer Hormonersatztherapie führen kann.

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

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

Wirkung von Etoricoxib auf Arzneimittel, die durch Sulfotransferasen metabolisiert werden

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

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

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

Wirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Etoricoxib

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

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

Voriconazol und Miconazol: Die gleichzeitige Anwendung von entweder oralem Voriconazol oder Miconazol-Gel zur Anwendung in der Mundhöhle, beides starke Inhibitoren von CYP3A4, mit Etoricoxib verursachte einen leichten Anstieg der Exposition gegenüber Etoricoxib. Dieser wird auf Grundlage der publizierten Daten als nicht klinisch relevant betrachtet.

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 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
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 und 5.3).

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

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Patienten, die unter Behandlung mit Etoricoxib Schwindel, Vertigo (Schwindelgefühl) oder Schläfrigkeit verspüren, sollten jedoch weder Auto fahren noch Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
In klinischen Studien wurde die Unbedenklichkeit von Etoricoxib bei etwa 9.295 Patienten untersucht, davon ca. 6.757 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 aktivkontrollierten 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.

In klinischen Studien zu akuten postoperativen Zahnschmerzen nach Operationen wurden 614 Patienten mit Etoricoxib (90 mg oder 120 mg) behandelt. Das Nebenwirkungsprofil war im Allgemeinen vergleichbar mit jenem in den kombinierten Studien zu Arthrose, rheumatoider Arthritis und chronischen Rückenschmerzen.

Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen
Folgende Nebenwirkungen wurden häufiger als unter Plazebo 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 bis zu der empfohlenen Dosis erhielten, im MEDAL-Studienprogramm bis zu 3 ½ Jahren, in Kurzzeitstudien zu akutem Schmerz bis zu 7 Tagen oder nach Markteinführung berichtet (siehe Tabelle 1):

Tabelle 1:

Systemorganklasse	**Nebenwirkung**	**Häufigkeit***
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	alveoläre Osteitis	Häufig
	Gastroenteritis, Infektionen der oberen Atemwege, Harnwegsinfektion	Gelegentlich
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie (überwiegend im Zusammenhang mit gastrointestinalen Blutungen), Leukopenie, Thrombozytopenie	Gelegentlich
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit‡ß	Gelegentlich
	Angioödem/anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen einschließlich Schock‡	Selten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Ödeme/Flüssigkeitsretention	Häufig
	gesteigerter oder verminderter Appetit, Gewichtszunahme	Gelegentlich
Psychiatrische Erkrankungen	Angst, Depression, Konzentrationsstörungen, Halluzinationen‡	Gelegentlich
	Verwirrtheit‡, Ruhelosigkeit‡	Selten
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindelgefühl, Kopfschmerzen	Häufig
	Geschmacksstörungen, Schlaflosigkeit, Parästhesie/Hypästhesie, Schläfrigkeit	Gelegentlich

Augenerkrankungen	Verschwommensehen, Konjunktivitis	Gelegentlich
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Tinnitus, Vertigo	Gelegentlich
Herzerkrankungen	Palpitationen, Arrhythmie‡	Häufig
	Vorhofflimmern, Tachykardie‡, dekompensierte Herzinsuffizienz, unspezifische EKG-Veränderungen, Angina pectoris‡, Myokardinfarkt§	Gelegentlich
Gefäßerkrankungen	Hypertonie	Häufig
	Flush, zerebrovaskulärer Insult§, transitorische ischämische Attacke, hypertensive Krise‡, Vaskulitis‡	Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Bronchospasmus‡	Häufig
	Husten, Atemnot, Epistaxis	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominalschmerz	Sehr häufig
	Obstipation, Flatulenz, Gastritis, Sodbrennen/Säurereflux, Diarrhö, Dyspepsie/epigastrische Beschwerden, Übelkeit, Erbrechen, Ösophagitis, Ulzera der Mundschleimhaut	Häufig
	aufgetriebener Bauch, Darmmotilitätsstörungen, Mundtrockenheit, gastroduodenale Ulzera, peptische Ulzera einschließlich Magen-Darm-Perforationen und -Blutungen, Reizdarmsyndrom, Pankreatitis‡	Gelegentlich
Leber- und Gallenerkrankungen	Anstieg der ALT, Anstieg der AST	Häufig
	Hepatitis‡	Selten
	Leberversagen‡, Gelbsucht‡	Selten†
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ekchymose	Häufig
	Gesichtsödeme, Pruritus, Hautausschlag, Erythem‡, Urtikaria‡	Gelegentlich
	Stevens-Johnson-Syndrom‡, toxische epidermale Nekrolyse‡, fixes Arzneimittelexanthem‡	Selten†
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Muskelkrämpfe/-spasmen, muskuloskelettale Schmerzen/Steifigkeit	Gelegentlich
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Proteinurie, Anstieg des Serum-Kreatinins, Nierenversagen/Niereninsuffizienz‡ (siehe Abschnitt 4.4)	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie/Müdigkeit, grippeartige Erkrankung	Häufig
	Schmerzen im Brustkorb	Gelegentlich
Untersuchungen	Erhöhung des Harnstoff-Stickstoffs, Erhöhung der Kreatinkinase, Hyperkaliämie, Anstieg der Harnsäure	Gelegentlich
	Hyponatriämie	Selten

* Häufigkeit: Kategorisiert jede Nebenwirkung danach, wie häufig diese in der Datenbank der klinischen Studien berichtet wird: Sehr häufig (≥1/10), Häufig (≥1/100 bis <1/10), Gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100), Selten (≥1/10.000 bis <1/1.000), Sehr selten (<1/10.000).

‡ Diese Nebenwirkung wurde nach Markteinführung ermittelt. Die berichtete Häufigkeit wurde auf Grundlage der höchsten Häufigkeit in klinischen Studien, deren Daten gemäß Indikation und genehmigter Dosis gepoolt wurden, geschätzt.

†Die Häufigkeitskategorie "selten" wurde festgelegt gemäß dem Rechenmodell der "Summary of Product Characteristics (SmPC) Guidance" (2. Rev., Sept. 2009) aufgrund einer geschätzten Obergrenze des 95%-Konfidenzintervalls für 0 Ereignisse bezogen auf die Anzahl der Patienten, die im klinischen Phase-III-Programm mit Etoricoxib behandelt wurden (n=15.470), wobei die Studiendaten nach Dosis und Indikation gepoolt wurden.

ß Überempfindlichkeit umfasst die Begriffe "Allergie", "Arzneimittelallergie", "Arzneimittelüberempfindlichkeit", "Überempfindlichkeit", "nicht spezifizierte Überempfindlichkeit", "Überempfindlichkeitsreaktion" und "unspezifische Allergie".

§ 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).

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.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

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, kardiorenale 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: Nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika, Coxibe, ATC-Code: M01 AH 05

<u>Wirkmechanismus</u>

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

In den klinischen Pharmakologiestudien zeigte sich unter Etoricoxib 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 prostanoider Mediatoren bei 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.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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 Plazebo 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 sowohl unter 60 mg als auch 90 mg Etoricoxib einmal täglich signifikante Verbesserungen hinsichtlich Schmerz, Entzündung und Beweglichkeit. In den Studien zur Untersuchung der Dosierungen von 60 mg und 90 mg hielten diese positiven Wirkungen über die gesamte 12-wöchige Behandlungsdauer an. In einer Studie, in der die einmal tägliche Gabe von 60 mg mit der von 90 mg verglichen wurde, waren beide Dosierungen wirksamer als Placebo. Die Dosierung von 90 mg war der Dosierung von 60 mg hinsichtlich der allgemeinen Schmerzbewertung durch die Patienten (*Patient Global Assessment of Pain,* erhoben mittels einer visuellen Analogskala von 0-100 mm) überlegen, mit einer durchschnittlichen Verbesserung von -2,71 mm (95 % KI: -4,98 mm, -0,45 mm).

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

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 einer zweiten Studie, in der eine Dosis von 60 mg mit einer Dosis von 90 mg verglichen wurde, zeigten die täglichen Etoricoxib-Dosen von 60 mg und 90 mg eine ähnliche Wirksamkeit wie eine tägliche Dosis von 1.000 mg Naproxen. Bei Patienten, die ungenügend auf eine tägliche Dosis von 60 mg Etoricoxib innerhalb von 6 Wochen ansprachen, verbesserte eine Steigerung der täglichen Dosis auf 90 mg den Score zur Erfassung der Intensität der Rückenschmerzen (erhoben mittels visueller Analogskala von 0-100 mm) um durchschnittlich -2,70 mm (95 % KI: -4,88 mm, -0,52 mm) im Vergleich zur Weiterbehandlung mit der 60-mg-Dosis.

In einer klinischen Studie zur Untersuchung postoperativer Zahnschmerzen wurde Etoricoxib 90 mg einmal täglich über bis zu drei Tage angewendet. In der Subgruppe von Patienten mit mäßig starkem

Schmerz bei Studienbeginn zeigte Etoricoxib einen ähnlichen analgetischen Effekt wie Ibuprofen 600 mg (16,11 vs. 16,39; P = 0,722), und einen höheren als Paracetamol/Codein 600 mg/60 mg (11,00; P <0,001) und Plazebo (6,84; P <0,001), gemessen an der gesamten Schmerzlinderung über die ersten 6 Stunden (TOPAR6). Der Anteil der Patienten, die den Gebrauch zusätzlicher Schmerzmedikation während der ersten 24 Stunden meldeten, betrug 40,8 % für Etoricoxib 90 mg, 25,5 % für Ibuprofen 600 mg alle 6 Stunden, und 46,7 % für Paracetamol/Codein 600 mg/60 mg alle 6 Stunden, verglichen mit 76,2 % für Plazebo. In dieser Studie setzte die Wirkung (wahrnehmbares Nachlassen der Schmerzen) mit 90 mg Etoricoxib mit einem Median von 28 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, aktivkontrollierten 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 Monate) 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. Kardiorenale 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 2 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 2: Häufigkeiten bestätigter thrombotischer kardiovaskulärer Ereignisse (gepooltes MEDAL-Programm)

	Etoricoxib (n=16.819) 25.836 Patientenjahre	**Diclofenac (n=16.483) 24.766 Patientenjahre**	**Vergleich zwischen den Behandlungen**
	Häufigkeit† (95 % KI)	**Häufigkeit† (95 % KI)**	**Relatives Risiko (95 % KI)**
Schwerwiegende bestätigte thrombotische kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse			
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)
Bestätigte kardiale Ereignisse			
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)
Bestätigte zerebrovaskuläre Ereignisse			
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.

Kardiorenale 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 kardiorenalen 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 (Dünn- 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.

<u>Weitere Daten zur thrombotischen kardiovaskulären Sicherheit</u>
In anderen Studien außerhalb des MEDAL-Studienprogramms wurden ca. 3.100 Patienten mit Etoricoxib in Dosen ≥ 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 ≥ 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 systemischem (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, plazebokontrollierte 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 Natriumurinausscheidung, den Blutdruck und andere Nierenfunktionsparameter. Die Studienteilnehmer waren 60 – 85 Jahre alt und erhielten eine Diät mit 200 mmol Natrium pro Tag. Die Wirkung von Etoricoxib, Celecoxib und Naproxen auf die Natriumurinausscheidung war während der 2 Wochen der Behandlung vergleichbar. Unter allen Wirkstoffen wurde im Vergleich zu 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 µg/ml) wird nach einer Gabe von 120 mg einmal täglich nach Erreichen des Steady State beim Erwachsenen unter Nüchternbedingungen nach ca. einer Stunde (T_{max}) erreicht. Der geometrische Mittelwert der Konzentrations-Zeit-Kurve ($AUC_{0-24\,h}$) beträgt 37,8 µg•h/ml. Die Pharmakokinetik von Etoricoxib verläuft innerhalb des klinischen Dosierungsbereichs linear.

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

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

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

Biotransformation
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.

Eingeschränkte Leberfunktion: 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 ≥ 10) liegen keine klinischen oder pharmakokinetischen Studiendaten vor (siehe 4.2 und 4.3).

Eingeschränkte Nierenfunktion: 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 bei Erwachsenen unter Etoricoxib 90 mg einmal täglich. Verträglichkeit und Wirksamkeit von Etoricoxib wurden bei pädiatrischen Patienten nicht untersucht (siehe 4.2).

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 1,5-Fachen 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 1,5-Fachen der Humanexposition waren (siehe 4.3 und 4.6).

Etoricoxib tritt in die Milch säugender Ratten in Konzentrationen über, die ca. dem Doppelten der Plasmakonzentration entsprechen. 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 Indigocarmin, Aluminiumsalz (E 132) und Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E 172).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

Etoricoxib Libra-Pharm 30 mg Filmtabletten:
Aluminium/Aluminium-Blisterpackung in Packungen zu 28 Filmtabletten.

Etoricoxib Libra-Pharm 60 mg Filmtabletten:
Aluminium/Aluminium-Blisterpackung in Packungen zu 7, 20, 50, 100 Filmtabletten.

Etoricoxib Libra-Pharm 90 mg Filmtabletten:
Aluminium/Aluminium-Blisterpackung in Packungen zu 7, 20, 50, 100 Filmtabletten.

Etoricoxib Libra-Pharm 120 mg Filmtabletten:
Aluminium/Aluminium-Blisterpackung in Packungen zu 7, 20, 28 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine speziellen Hinweise.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Organon Healthcare GmbH
Neuturmstr. 5
80331 München

Tel.: 0800 3384 726
Fax: 0800 3384 726-0
E-Mail: infocenter.germany@organon.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Etoricoxib Libra-Pharm 30 mg Filmtabletten: 77699.00.00
Etoricoxib Libra-Pharm 60 mg Filmtabletten: 77700.00.00
Etoricoxib Libra-Pharm 90 mg Filmtabletten: 77701.00.00
Etoricoxib Libra-Pharm 120 mg Filmtabletten: 77702.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

15. März 2010

10. STAND DER INFORMATION

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig.

ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Etoricoxib Libra-Pharm 30 mg Filmtabletten
Etoricoxib Libra-Pharm 60 mg Filmtabletten
Etoricoxib Libra-Pharm 90 mg Filmtabletten
Etoricoxib Libra-Pharm 120 mg Filmtabletten

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:
28 Filmtabletten

60 mg / 90 mg:
7 Filmtabletten
20 Filmtabletten
50 Filmtabletten
100 Filmtabletten

120 mg:
7 Filmtabletten
20 Filmtabletten
28 Filmtabletten

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

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

Organon Healthcare GmbH, Neuturmstr. 5, 80331 München

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Etoricoxib Libra-Pharm 30 mg Filmtabletten:
Zul. Nr. 77699.00.00

Etoricoxib Libra-Pharm 60 mg Filmtabletten:
Zul.-Nr. 77700.00.00

Etoricoxib Libra-Pharm 90 mg Filmtabletten:
Zul. Nr. 77701.00.00

Etoricoxib Libra-Pharm 120 mg Filmtabletten:
Zul.-Nr. 77702.00.00

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Etoricoxib Libra-Pharm 30/60/90/120 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES

FORMAT

PC:
SN:
NN:

Zusätzliche nationale Angaben:

Bei Musterpackungen zusätzlich: “Unverkäufliches Muster”

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Etoricoxib Libra-Pharm 30 mg Filmtabletten
Etoricoxib Libra-Pharm 60 mg Filmtabletten
Etoricoxib Libra-Pharm 90 mg Filmtabletten
Etoricoxib Libra-Pharm 120 mg Filmtabletten

Etoricoxib

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Organon Healthcare

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:
Verw. bis:
EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.
Lot

5. WEITERE ANGABEN

PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation:
Information für Anwender

Etoricoxib Libra-Pharm 30 mg Filmtabletten
Etoricoxib Libra-Pharm 60 mg Filmtabletten
Etoricoxib Libra-Pharm 90 mg Filmtabletten
Etoricoxib Libra-Pharm 120 mg Filmtabletten
Wirkstoff: Etoricoxib

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- 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 die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Etoricoxib Libra-Pharm und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Etoricoxib Libra-Pharm beachten?
3. Wie ist Etoricoxib Libra-Pharm einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Etoricoxib Libra-Pharm aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Etoricoxib Libra-Pharm und wofür wird es angewendet?

Was ist Etoricoxib Libra-Pharm?

- Etoricoxib Libra-Pharm enthält den Wirkstoff Etoricoxib. Etoricoxib Libra-Pharm gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als selektive COX-2-Hemmer bezeichnet werden. Diese Arzneimittel wiederum gehören zu der als nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) bezeichneten Arzneimittelklasse.

Wofür wird Etoricoxib Libra-Pharm angewendet?

- Etoricoxib Libra-Pharm trägt dazu bei, die Schmerzen und Schwellungen (Entzündungen) in Gelenken und Muskeln bei Patienten ab einem Alter von 16 Jahren mit einer degenerativen oder entzündlichen Gelenkerkrankung (Arthrose, rheumatoide Arthritis oder Spondylitis ankylosans [Morbus Bechterew]) oder mit einem Gichtanfall (Gichtarthritis) zu lindern.
- Etoricoxib Libra-Pharm wird auch zur kurzzeitigen Behandlung mäßig starker Schmerzen nach Zahnoperationen bei Patienten ab einem Alter von 16 Jahren angewendet.

► 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 sollten Sie vor der Einnahme von Etoricoxib Libra-Pharm beachten?

► Etoricoxib Libra-Pharm darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Etoricoxib oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie allergisch auf nichtsteroidale 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, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit*).
- wenn Sie jünger als 16 Jahre sind.
- wenn Sie an einer entzündlichen Darmerkrankung (z. B. Morbus Crohn, ulzerative Kolitis oder Kolitis) leiden.
- 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 Ihr Arzt bei Ihnen eine Herzerkrankung, wie Herzleistungsschwäche (mäßige oder schwere Ausprägungen), Angina pectoris (Schmerzen im Brustkorb) festgestellt hat.
- wenn Sie bereits einmal einen Herzinfarkt, eine Operation an den Herzkranzgefäßen (Bypass-Operation), eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (Durchblutungsstörungen der Beine oder Füße durch verengte oder verschlossene Arterien) hatten.
- wenn Sie bereits einmal einen Schlaganfall (einschließlich schlaganfallähnliches vorübergehendes Ereignis, sog. transitorische ischämische Attacke, TIA) hatten.
  Etoricoxib kann Ihr Risiko für einen Herzinfarkt oder Schlaganfall geringfügig erhöhen. Daher dürfen es Patienten nicht einnehmen, die bereits eine Herzerkrankung oder einen Schlaganfall hatten.

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

► Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Wenn Folgendes auf Sie zutrifft, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Etoricoxib Libra-Pharm einnehmen:

- 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 oder eine andere Herzerkrankung.
- Sie haben oder hatten bereits erhöhten Blutdruck. Etoricoxib Libra-Pharm 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. Etoricoxib Libra-Pharm kann Fieber, ein Anzeichen einer Infektion, verbergen oder unterdrücken.
- Sie leiden an Zuckerkrankheit, erhöhten Blutfettwerten oder Sie rauchen. Diese Faktoren können Ihr Risiko für eine Herzerkrankung erhöhen.
- Sie sind eine Frau, die eine Schwangerschaft plant.
- Sie sind älter als 65 Jahre.

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 Etoricoxib Libra-Pharm beginnen**, um herauszufinden, ob dieses Arzneimittel für Sie geeignet ist.

Etoricoxib Libra-Pharm ist sowohl bei älteren als auch bei jüngeren erwachsenen Patienten gleich gut wirksam und verträglich. Wenn Sie älter als 65 Jahre sind, wird Sie Ihr Arzt entsprechend sorgfältig kontrollieren. Für Patienten über 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Verabreichen Sie dieses Arzneimittel nicht an Kinder oder Jugendliche unter 16 Jahre.

► Einnahme von Etoricoxib Libra-Pharm zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden, 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 Etoricoxib Libra-Pharm beginnen:

- Arzneimittel zur Blutverdünnung (Antikoagulanzien) wie Warfarin
- Rifampicin (ein Antibiotikum)
- Methotrexat (ein Arzneimittel zur Unterdrückung des Immunsystems, das oft bei rheumatoider Arthritis verordnet wird)
- Ciclosporin oder Tacrolimus (Arzneimittel zur Unterdrückung des Immunsystems)
- Lithium (ein Arzneimittel zur Behandlung bestimmter Formen von Depressionen)
- Arzneimittel zur Behandlung von Bluthochdruck und Herzleistungsschwäche, die als ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker bezeichnet werden, wie z. B. Enalapril und Ramipril oder Losartan und Valsartan
- Diuretika (Entwässerungsmittel)
- 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 (die Kombination kann das Risiko für Nebenwirkungen erhöhen)
- Hormonersatztherapie (die Kombination kann das Risiko für Nebenwirkungen erhöhen)
- Acetylsalicylsäure, denn das Risiko für Geschwüre im Magen-Darm-Trakt ist erhöht, wenn Sie Acetylsalicylsäure mit Etoricoxib Libra-Pharm einnehmen.
  - Acetylsalicylsäure zur Vorbeugung von Herzinfarkt und Schlaganfall

- Etoricoxib Libra-Pharm 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.
- Acetylsalicylsäure und andere nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)
  Nehmen Sie während der Behandlung mit Etoricoxib Libra-Pharm keine **höheren Dosen** Acetylsalicylsäure und keine anderen Arzneimittel gegen Entzündungen.

► **Einnahme von Etoricoxib Libra-Pharm zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

Der Eintritt der Wirkung kann schneller erfolgen, wenn Etoricoxib Libra-Pharm ohne Nahrungsmittel eingenommen wird.

► **Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit**

Schwangerschaft
Etoricoxib Libra-Pharm 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.

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

Zeugungs-/Gebärfähigkeit
Frauen, die beabsichtigen schwanger zu werden, wird die Anwendung von Etoricoxib Libra-Pharm nicht empfohlen.

► **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Bei einigen Patienten wurde über Schwindel und Schläfrigkeit unter der Behandlung mit Etoricoxib Libra-Pharm 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.

► **Etoricoxib Libra-Pharm enthält Lactose**

Bitte nehmen Sie Etoricoxib Libra-Pharm daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie an einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

3. Wie ist Etoricoxib Libra-Pharm einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

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 Etoricoxib Libra-Pharm nicht länger als erforderlich einzunehmen. Das Risiko für einen Herzinfarkt oder Schlaganfall kann mit der Behandlungsdauer steigen, insbesondere bei hohen Dosierungen.

Dieses Arzneimittel ist in unterschiedlichen Stärken erhältlich. Abhängig von Ihrer Erkrankung wird Ihr Arzt die für Sie passende Stärke verschreiben.

Die empfohlene Dosis beträgt:

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

Rheumatoide Arthritis
Die empfohlene Dosis beträgt 60 mg Etoricoxib (entspricht 1 Filmtablette Etoricoxib Libra-Pharm 60 mg) einmal täglich. Die Dosis kann bei Bedarf auf eine Höchstdosis von 90 mg Etoricoxib (entspricht 1 Filmtablette Etoricoxib Libra-Pharm 90 mg) einmal täglich erhöht werden.

Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew)
Die empfohlene Dosis beträgt 60 mg Etoricoxib (entspricht 1 Filmtablette Etoricoxib Libra-Pharm 60 mg) einmal täglich. Die Dosis kann bei Bedarf auf eine Höchstdosis von 90 mg Etoricoxib (entspricht 1 Filmtablette Etoricoxib Libra-Pharm 90 mg) einmal täglich erhöht werden.

Behandlung akuter Schmerzen
Etoricoxib sollte nur für die Dauer der akuten Beschwerden eingenommen werden.

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

Postoperative Schmerzen nach Zahnoperationen
Die empfohlene Dosis beträgt 90 mg Etoricoxib (entspricht 1 Filmtablette Etoricoxib Libra-Pharm 90 mg) einmal täglich. Die Behandlungsdauer ist auf höchstens 3 Tage begrenzt.

Patienten mit Lebererkrankungen
Wenn Sie an einer leichten Lebererkrankung leiden, sollten Sie nicht mehr als 60 mg Etoricoxib (entspricht 1 Filmtablette Etoricoxib Libra-Pharm 60 mg) pro Tag einnehmen.
Wenn Sie an einer ***mäßigen*** Lebererkrankung leiden, sollten Sie nicht mehr als **30 mg** Etoricoxib (entspricht 1 Filmtablette Etoricoxib Libra-Pharm 30 mg) **einmal täglich** einnehmen.

Kinder oder Jugendliche
Kinder oder Jugendliche unter 16 Jahren dürfen Etoricoxib Libra-Pharm nicht einnehmen.

Ältere Patienten
Eine Anpassung der Dosis ist bei älteren Patienten nicht erforderlich. Wie bei allen Arzneimitteln sollte bei älteren Patienten mit Vorsicht vorgegangen werden.

Art der Anwendung
Etoricoxib Libra-Pharm ist zum Einnehmen bestimmt. Nehmen Sie die Tabletten einmal täglich ein. Etoricoxib Libra-Pharm kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

► **Wenn Sie eine größere Menge Etoricoxib Libra-Pharm 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, Etoricoxib Libra-Pharm 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, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel 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 Etoricoxib Libra-Pharm und fragen Sie Ihren Arzt um Rat (siehe unter *2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Etoricoxib Libra-Pharm beachten?*):

- 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.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig:	treten bei mehr als 1 von 10 Behandelten auf
Häufig:	treten bei 1 bis 10 von 100 Behandelten auf
Gelegentlich:	treten bei 1 bis 10 von 1.000 Behandelten auf
Selten:	treten bei 1 bis 10 von 10.000 Behandelten auf
Sehr selten:	treten bei weniger als 1 von 10.000 Behandelten auf

Folgende Nebenwirkungen können unter der Behandlung mit Etoricoxib Libra-Pharm auftreten:

Sehr häufig:
- Bauchschmerzen

Häufig:
- Entzündung und Schmerzen nach dem Ziehen eines Zahnes (Osteitis)
- Schwellungen der Beine und/oder Füße aufgrund von Flüssigkeitseinlagerungen (Ödemen)
- Schwindelgefühl, Kopfschmerzen
- schnelles oder unregelmäßiges Herzklopfen (Palpitationen), Herzrhythmusstörung (Arrhythmie)
- Blutdruckerhöhung
- Keuchen oder Kurzatmigkeit (Bronchospasmus)
- Verstopfung, Winde (starke Blähungen), Gastritis (Magenschleimhautentzündung), Sodbrennen, Durchfall, Verdauungsstörung (Dyspepsie)/Magenbeschwerden, Übelkeit, Unwohlsein (Erbrechen), Entzündung der Speiseröhre, Geschwüre der Mundschleimhaut
- Veränderungen von Labortests des Bluts zur Untersuchung der Leberfunktion
- Einblutungen in die Haut
- Schwäche und Müdigkeit, grippeartige Erkrankung

Gelegentlich:
- Magen-Darm-Entzündung (Entzündung des Magen-Darm-Trakts, sowohl im Magen als auch im Dünndarm/Magen-Darm-Grippe), Entzündung der oberen Atemwege, Harnwegsentzündung

- veränderte Laborwerte (verminderte Anzahl roter Blutkörperchen, verminderte Anzahl weißer Blutkörperchen, verminderte Anzahl der Blutplättchen)
- Überempfindlichkeit (allergische Reaktion einschließlich Nesselsucht, die so heftig sein kann, dass sie eine sofortige medizinische Behandlung erfordert)
- gesteigerter oder verminderter Appetit, Gewichtszunahme
- Angstgefühl, Depressionen, Konzentrationsstörungen, Wahrnehmung von nicht vorhandenen Dingen (Halluzinationen)
- Veränderung des Geschmackssinns, Schlaflosigkeit, Taubheitsgefühl oder Kribbeln, Schläfrigkeit
- Verschwommensehen, gereizte und gerötete Augen
- Ohrensausen, Drehschwindel (Gefühl, dass sich im Ruhezustand alles dreht)
- unnormaler Herzrhythmus (Vorhofflimmern), schneller Herzschlag, Herzleistungsstörung, Gefühl von Enge, Druck oder Schwere im Brustkorb (Angina pectoris), Herzinfarkt
- Hitzewallungen, Schlaganfall, vorübergehendes schlaganfallähnliches Ereignis (transitorische ischämische Attacke), starker Anstieg des Blutdrucks, Entzündung der Blutgefäße
- Husten, Atemnot, Nasenbluten
- aufgeblähter Magen oder Bauch, Veränderung der Darmtätigkeit, Mundtrockenheit, Magen-/Darmgeschwür, das zu einem Durchbruch und zu Blutungen führen kann, Reizdarmsyndrom, Entzündung der Bauchspeicheldrüse
- Schwellungen im Gesicht, Hautausschlag oder Hautjucken, Hautrötung
- Muskelkrämpfe/-spasmen, schmerzende/steife Muskeln
- hoher Kalium-Wert im Blut, Veränderungen von Labortests des Bluts oder Urins zur Untersuchung der Nierenfunktion, schwerwiegende Nierenprobleme
- Schmerzen im Brustkorb

Selten:
- Angioödem (eine allergische Reaktion mit Schwellungen von Gesicht, Lippen, Zunge und/oder Hals, die zu Atem- oder Schluckbeschwerden führen können, und die so heftig sein kann, dass sie eine sofortige medizinische Behandlung erfordert)/anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen einschließlich Schock (eine ernsthafte allergische Reaktion, die eine sofortige medizinische Behandlung erfordert)
- Verwirrtheit, Ruhelosigkeit
- Leberentzündung (Hepatitis)
- niedriger Natrium-Wert im Blut
- Leberversagen, Gelbfärbung der Haut und/oder der Augen (Gelbsucht)
- schwerwiegende Hautreaktionen

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.
Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Etoricoxib Libra-Pharm aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

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

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

► Was Etoricoxib Libra-Pharm 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_2O (E 172) (Farbstoff) und Indigocarmin, Aluminiumsalz (E 132) (Farbstoff).

► Wie Etoricoxib Libra-Pharm aussieht und Inhalt der Packung

Etoricoxib Libra-Pharm Filmtabletten sind in 4 Stärken erhältlich.

Etoricoxib Libra-Pharm 30 mg Filmtabletten
Blaugrüne, apfelförmige, bikonvexe Filmtabletten mit der Aufschrift „101“ auf der einen und „ACX 30“ auf der anderen Seite.

Etoricoxib Libra-Pharm 60 mg Filmtabletten
Dunkelgrüne, apfelförmige, bikonvexe Filmtabletten mit der Aufschrift „200“ auf einer Seite.

Etoricoxib Libra-Pharm 90 mg Filmtabletten
Weiße, apfelförmige, bikonvexe Filmtabletten mit der Aufschrift „202“ auf einer Seite.

Etoricoxib Libra-Pharm 120 mg Filmtabletten
Hellgrüne, apfelförmige, bikonvexe Filmtabletten mit der Aufschrift „204“ auf einer Seite.

Packungsgrößen:

Etoricoxib Libra-Pharm 30 mg Filmtabletten:
Packungen zu 28 Filmtabletten in Blisterpackungen.

Etoricoxib Libra-Pharm 60 mg Filmtabletten / Etoricoxib Libra-Pharm 90 mg Filmtabletten:
Packungen zu 7, 20, 50 oder 100 Filmtabletten in Blisterpackungen.

Etoricoxib Libra-Pharm 120 mg Filmtabletten:
Packungen zu 7, 20 oder 28 Filmtabletten in Blisterpackungen.

► Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer:

Organon Healthcare GmbH
Neuturmstr. 5
80331 München

Tel.: 0800 3384 726
Fax: 0800 3384 726-0
E-Mail: infocenter.germany@organon.com

Hersteller:

SP Labo N.V.
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Belgien

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Niederlande

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Shotton Lane
Cramlington
Northumberland NE23 3JU
Vereinigtes Königreich

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

Deutschland	Etoricoxib Libra-Pharm
Spanien	ACOXXEL
Vereinigtes Königreich	ACOXXEL

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im.