

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Etoricoxib Brown 30 mg filmdragerade tabletter
Etoricoxib Brown 60 mg filmdragerade tabletter
Etoricoxib Brown 90 mg filmdragerade tabletter
Etoricoxib Brown 120 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 30, 60, 90 eller 120 mg etoricoxib.

Hjälpämnen med känd effekt:

30 mg: 1,40 mg laktosmonohydrat
60 mg: 2,80 mg laktosmonohydrat
90 mg: 4,20 mg laktosmonohydrat
120 mg: 5,60 mg laktosmonohydrat

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett

30 mg: Blå-gröna, äppelformade, bikonvexa filmdragerade tabletter märkta på ena sidan med '30' och den andra sidan blank, cirka 6,4 mm i längd och 6,2 mm i bredd.

60 mg: Mörkgröna äppelformade, bikonvexa filmdragerade tabletter märkta på ena sidan med '60' och den andra sidan blank, cirka 7,4 mm i längd och 7,1 mm i bredd.

90 mg: Vita, äppelformade, bikonvexa filmdragerade tabletter märkta på ena sidan med '90' och den andra sidan blank, cirka 8,5 mm i längd och 8,3 mm i bredd.

120 mg: Ljusgröna, äppelformade, bikonvexa filmdragerade tabletter märkta på ena sidan med '120' och den andra sidan blank, cirka 9,3 mm i längd och 9,1 mm i bredd.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Etoricoxib Brown används av vuxna och ungdomar över 16 års ålder för symtomatisk lindring av artros, reumatoid artrit, ankyloserande spondylit, samt smärta och tecken på inflammation i samband med akut giktarttrit.

Etoricoxib Brown används av vuxna och barn över 16 års ålder för korttidsbehandling av måttlig smärta i samband med tandkirurgi.

Beslut att förskriva en selektiv COX-2-hämmare bör baseras på bedömning av den enskilda patientens samtliga riskfaktorer (se avsnitt 4.3, 4.4).

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Då de kardiovaskulära riskerna med etoricoxib kan öka med dos och behandlingstid bör den kortast möjliga behandlingstiden och lägsta effektiva dagsdosen användas. Patientens behov av symtomlindring och respons på behandlingen bör utvärderas regelbundet, särskilt hos patienter med artros (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.8 och 5.1).

Artros

Den rekommenderade dosen är 30 mg en gång dagligen. Hos vissa patienter med otillräcklig symptomlindring kan en ökad dos till 60 mg en gång dagligen öka effekten. Vid avsaknad av ökad behandlingseffekt bör andra behandlingsalternativ övervägas.

Reumatoid artrit

Den rekommenderade dosen är 60 mg en gång dagligen. Hos vissa patienter med otillräcklig symptomlindring kan en ökad dos till 90 mg en gång dagligen öka effektiviteten. När patienten är kliniskt stabil kan en nedtitrering till 60 mg en gång dagligen vara lämplig. Vid avsaknad av ökad behandlingseffekt bör andra behandlingsalternativ övervägas.

Ankyloserande spondylit

Den rekommenderade dosen är 60 mg en gång dagligen. Hos vissa patienter med otillräcklig symptomlindring kan en ökad dos till 90 mg en gång dagligen öka effektiviteten. När patienten är kliniskt stabil kan en nedtitrering till 60 mg en gång dagligen vara lämplig. Vid avsaknad av ökning av behandlingseffekt bör andra behandlingsalternativ övervägas.

Akuta smärttillstånd

Vid akuta smärttillstånd bör etoricoxib endast användas under den akuta symtomatiska perioden.

Akut giktartrit

Den rekommenderade dosen är 120 mg en gång dagligen. I kliniska studier för akut giktartrit gavs etoricoxib under 8 dagar.

Smärta efter tandkirurgi

Den rekommenderade dosen är 90 mg en gång dagligen, under högst 3 dagar. Vissa patienter kan behöva annan postoperativ smärtlindring förutom etoricoxib under den tre dagar långa behandlingsperioden.

Högre doser än vad som har rekommenderats för varje användningsområde har antingen inte visat någon ökad effekt eller inte studerats. Följaktligen:

Dosen för artros bör inte överskrida 60 mg om dagen.

Dosen för reumatoid artrit och ankyloserande spondylit bör inte överskrida 90 mg om dagen.

Dosen för akut giktartrit bör inte överstiga 120 mg om dagen, begränsat till högst 8 dagars behandling.

Dosen för akut smärta efter tandkirurgi bör inte överstiga 90 mg om dagen, begränsat till högst 3 dagar.

Särskilda patientgrupper

Äldre patienter

Det behövs ingen dosjustering för äldre patienter. I likhet med andra läkemedel bör försiktighet iakttas med äldre patienter (se avsnitt 4.4).

Patienter med nedsatt leverfunktion

Oavsett användningsområde bör en dos på 60 mg en gång dagligen inte överstigas för patienter med milt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh skala 5-6). För patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh skala 7-9), oavsett användningsområde, bör dosen 30 mg *en gång dagligen* inte överskridas.

Klinisk erfarenhet är begränsad, särskilt för patienter med måttligt nedsatt leverfunktion och försiktighet rekommenderas. Det finns ingen klinisk erfarenhet av patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh skala ≥ 10), därför avråds användande av etoricoxib hos dessa patienter (se avsnitt 4.3, 4.4 and 5.2).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med kreatininclearance ≥ 30 ml/min (se avsnitt 5.2). Användning av Etoricoxib Brown hos patienter med kreatininclearance < 30 ml/min är kontraindicerad (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Pediatrisk population

Etoricoxib är kontraindicerat hos barn och ungdomar under 16 års ålder (se avsnitt 4.3).

Administreringssätt

Etoricoxib Brown tas oralt och kan tas med eller utan mat. Effekten av läkemedlet kan uppnås snabbare om Etoricoxib Brown tas utan mat. Detta bör beaktas när snabb symtomatisk lindring behövs.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller något av de hjälpämnen som anges i avsnitt 6.1.
- Aktivt magsår eller aktiv gastrointestinal (GI) blödning.
- Patienter som, efter att ha tagit acetylsalicylsyra eller NSAID, inklusive COX-2 (cyklooxygenas-2)-hämmare, upplever bronkospasm, akut rinit, näspolyper, angioneurotiskt ödem, urtikaria eller reaktioner av allergisk typ.
- Graviditet och amning (se avsnitt 4.6 och 5.3).
- Gravt nedsatt leverfunktion (serumalbumin < 25 g/l eller Child-Pugh skala ≥ 10).
- Uppskattad kreatininclearance < 30 ml/min.
- Barn och ungdomar under 16 års ålder.
- Inflammatorisk tarmsjukdom.
- Kronisk hjärtsvikt (NYHA II-IV).
- Patienter med högt blodtryck vars blodtryck är ihållande över 140/90 mmHg och inte har kontrollerats ordentligt.
- Etablerad ischemisk hjärtsjukdom, perifer kärlsjukdom, och/eller cerebrovaskulär sjukdom.

4.4 Varningar och försiktighet

Gastrointestinala effekter

Övre gastrointestinala komplikationer [perforationer, sår eller blödningar], några av dem med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som har behandlats med etoricoxib.

Försiktighet rekommenderas vid behandling av patienter som löper stor risk att utveckla gastrointestinala komplikationer med NSAID; äldre patienter, patienter som samtidigt använder andra NSAID-läkemedel eller acetylsalicylsyra samtidigt eller patienter med en historia av gastrointestinala sjukdomar, såsom magsår eller gastrointestinal(GI) blödning.

Risken för gastrointestinala biverkningar (magsår eller andra gastrointestinala komplikationer) ökar ytterligare när etoricoxib tas samtidigt med acetylsalicylsyra (även vid låga doser). En signifikant skillnad i gastrointestinal säkerhet mellan selektiva COX-2-hämmare + acetylsalicylsyra jämfört med NSAID + acetylsalicylsyra har inte påvisats i långsiktiga kliniska studier (se avsnitt 5.1).

Kardiovaskulära effekter

Kliniska studier tyder på att läkemedelsklassen selektiva COX-2-hämmare kan vara associerad med risk för trombotiska händelser (särskilt hjärtinfarkt (MI) och stroke) i förhållande till placebo och vissa NSAID. Eftersom kardiovaskulära risker för etoricoxib kan öka med dos och behandlingstid, ska den kortaste varaktigheten och den lägsta effektiva dagliga dosen användas. Patientens behov av symtomatisk lindring och reaktion på behandlingen bör regelbundet omvärderas, särskilt hos patienter med artros (se avsnitt 4.2, 4.3, 4.8 och 5.1).

Patienter med betydande riskfaktorer för kardiovaskulära händelser (t.ex. hypertoni, hyperlipidemi, diabetes mellitus, rökning) bör endast behandlas med etoricoxib efter noggrant övervägande (se avsnitt 5.1).

Selektiva COX-2-hämmare är inte ett substitut för acetylsalicylsyra som profylax för kardiovaskulära tromboemboliska sjukdomar, eftersom de saknar trombocyttaggreteringshämmande effekt. Trombocyttaggreteringshämmande behandling ska därför inte avbrytas (se avsnitten ovan, 4.5 och 5.1.).

Renala effekter

Renala prostaglandiner kan spela en kompensatorisk roll vid upprätthållandet av renal perfusion. Därför kan administrering av etoricoxib under förhållanden av nedsatt njurperfusion orsaka en minskning av prostaglandinbildningen och, sekundärt, minskat renalt blodflöde, och därigenom försämra njurfunktionen. Patienter med största risken för denna reaktion är de med en redan existerande signifikant nedsatt njurfunktion, okompenserad hjärtsvikt eller cirros. Övervakning av njurfunktionen hos sådana patienter bör övervägas.

Vätskeretention, ödem och hypertoni

Som med andra läkemedel som är kända för att hämma prostaglandinsyntesen har vätskeretention, ödem och hypertoni observerats hos patienter som tar etoricoxib. Alla icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID), inklusive etoricoxib, kan kopplas till ny eller återkommande hjärtsvikt. För information om en dosrelaterad respons för etoricoxib se avsnitt 5.1. Försiktighet bör iakttas hos patienter med hjärtsvikt, vänsterkammardysfunktion eller hypertoni och hos patienter med redan existerande ödem av annan orsak. Om det finns kliniska belägg för en försämring av tillståndet för dessa patienter, bör lämpliga åtgärder inklusive avbrott i behandling med etoricoxib vidtas.

Etoricoxib kan kopplas till mer frekvent och allvarlig hypertoni än vissa andra NSAID och selektiva COX-2-hämmare, speciellt vid höga doser. Därför bör hypertoni alltid kontrolleras innan behandling med etoricoxib (se avsnitt 4.3) och särskild uppmärksamhet bör ägnas åt blodtrycksmätning under behandling med etoricoxib. Blodtrycket skall mätas inom två veckor efter att behandlingen påbörjats och regelbundet därefter. Om blodtrycket stiger avsevärt bör alternativ behandling övervägas.

Levereffekter

Förhöjda värden av alaninaminotransferas (ALT) och/eller aspartataminotransferas (AST) (cirka tre gånger den övre normalgränsen och högre) har rapporterats hos cirka 1 % av patienterna i kliniska studier som har behandlats i upp till ett år med etoricoxib 30, 60 och 90 mg dagligen.

Alla patienter med symptom och/eller tecken som tyder på leverdysfunktion eller där ett onormalt leverfunktionstest har uppmätts, bör övervakas. Om tecken på leverinsufficiens uppkommer eller om ihållande onormala leverfunktionsvärden (tre gånger den övre normalgränsen) upptäcks bör behandling med etoricoxib avbrytas.

Allmänt

Om patienten under behandling försämras i någon av de organsystemfunktioner som beskrivits ovan bör lämpliga åtgärder vidtas och avbrytande av behandlingen med etoricoxib bör övervägas. Lämplig medicinsk övervakning bör tillämpas när etoricoxib används hos äldre patienter och hos patienter med njur-, lever- eller hjärtdysfunktion.

Försiktighet bör iakttas när behandling med etoricoxib påbörjas hos dehydrerade patienter. Det rekommenderas att rehydrera patienter innan behandling med etoricoxib påbörjas.

Allvarliga hudreaktioner, vissa av dem med dödlig utgång, inklusive exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys har rapporterats i mycket sällsynta fall i samband med användningen av NSAID och vissa selektiva COX-2-hämmare under uppföljning efter lansering (se avsnitt 4.8). Patienterna tycks löpa störst risk för dessa reaktioner tidigt under behandlingsperioden. Debuten av reaktionerna sker i de flesta fall under den första behandlingsmånaden. Allvarliga överkänslighetsreaktioner (såsom anafylaxi och angioödem) har rapporterats hos patienter som får etoricoxib (se avsnitt 4.8). Vissa selektiva COX-2-hämmare har förknippats med en ökad risk för hudreaktioner hos patienter med en historia av läkemedelsallergi. Behandling med etoricoxib ska avbrytas vid första tecken på hudutslag, slemhinneskada eller något annat tecken på överkänslighet.

Etoricoxib kan dölja feber och andra tecken på inflammation.

Försiktighet bör iakttas vid samtidig administrering av etoricoxib eller annan oral warfarin med antikoagulantia (se avsnitt 4.5).

Användning av etoricoxib, precis som alla läkemedel som hämmar cyklooxygenas/prostaglandinsyntesen, rekommenderas inte för kvinnor som försöker bli gravida (se avsnitt 4.6, 5.1, och 5.3).

Etoricoxib Brown innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel; galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Etoricoxib Brown innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23mg) natrium per filmdragerad tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Orala antikoagulantia: Hos patienter som stabiliseras med kronisk warfarinbehandling kopplades behandling med etoricoxib 120 mg dagligen till en ungefärlig 13 % ökning i protrombintid (International Normalised Ratio, INR). Därför bör patienter som får orala antikoagulantia övervakas noga gällande deras INR protrombintid, särskild under de första dagarna när behandling med etoricoxib påbörjas, eller om dosen av etoricoxib ändras (se avsnitt 4.4).

Diuretika, ACE-hämmare och angiotensin II-antagonister: NSAID kan minska effekten hos diuretika och andra antihypertensiva läkemedel. Hos vissa patienter med nedsatt njurfunktion (t.ex. uttorkade patienter eller äldre patienter med nedsatt njurfunktion) kan samtidig administrering av en ACE-hämmare eller Angiotensin II-antagonist och läkemedel som hämmar cyklooxygenas leda till ytterligare försämring av njurfunktionen, inklusive akut njursvikt, som vanligtvis är reversibel. Dessa interaktioner bör övervägas hos patienter som tar etoricoxib samtidigt med ACE-hämmare eller angiotensin II-antagonister. Därför bör kombinationen ges med försiktighet, särskilt hos äldre. Patienterna bör vara tillräckligt hydrerade och man bör överväga övervakning av njurfunktion efter påbörjan av samtidig behandling, och regelbundet därefter.

Acetylsalicylsyra: I en studie hos friska försökspersoner, vid steady state, hade 120 mg etoricoxib en gång dagligen ingen effekt på den antitrombotiska effekten av acetylsalicylsyra (81 mg en gång dagligen). Etoricoxib kan användas samtidigt som acetylsalicylsyra vid doser som används för kardiovaskulär profylax (lågdos acetylsalicylsyra). Samtidig administrering av lågdos acetylsalicylsyra med etoricoxib kan emellertid resultera i en ökad grad av magsår eller andra komplikationer jämfört med användning av enbart etoricoxib. Samtidig administrering av etoricoxib med doser av acetylsalicylsyra över de för kardiovaskulär profylax eller med andra NSAID-läkemedel rekommenderas inte (se avsnitt 5.1 och 4.4.).

Cyklosporin och takrolimus: Trots att denna interaktion inte har studerats med etoricoxib kan samtidig administrering av cyklosporin eller takrolimus med all NSAID öka den nefrotoxiska effekten av cyklosporin eller takrolimus. Njurfunktionen bör övervakas när etoricoxib och något av dessa läkemedel används i kombination.

Farmakokinetiska interaktioner

Effekten av etoricoxib på farmakokinetiken för andra läkemedel

Litium: NSAID minskar litiumutsöndringen via njurarna och ökar därmed plasmakoncentrationen av litium. Övervaka litiumnivåerna i blodet noggrant om det är nödvändigt, och justera litiumdoseringen medan kombinationen tas och vid utsättning av NSAID.

Metotrexat: Två studier undersökte effekterna av etoricoxib 60, 90 eller 120 mg som gavs en gång dagligen under sju dagar till patienter som fick veckovisa doser av metotrexat på 7,5 till 20 mg mot reumatoid artrit. Etoricoxib på 60 och 90 mg hade ingen effekt på plasmakoncentrationer av metotrexat eller njurclearance. I en studie hade etoricoxib på 120 mg ingen effekt, men i den andra studien ökade etoricoxib plasmakoncentrationer av metotrexat med 28% och minskade njurclearance av metotrexat med 13%. Lämplig övervakning av metotrexatrelaterad toxicitet rekommenderas när etoricoxib och metotrexat administreras samtidigt.

Orala preventivmedel: Etoricoxib 60 mg som gavs samtidigt som ett oralt preventivmedel som innehöll 35 mikrogram etinylöstradiol (EÖ) och 0,5 till 1 mg noretindron i 21 dagar ökade steady state AUC_{0-24h} av EÖ med 37%. Etoricoxib 120 mg som gavs samtidigt som samma orala preventivmedel eller 12 timmar senare ökade steady state AUC_{0-24h} av EÖ med 50-60%. Denna ökning i EÖ-koncentrationen bör beaktas vid val av ett oralt preventivmedel för användning med etoricoxib. En ökning av EÖ-exponering kan öka förekomsten av biverkningar som är förknippade med orala preventivmedel (t.ex. venös tromboembolism hos kvinnor i riskzonen).

Hormonell substitutionsbehandling(HRT): Administrering av etoricoxib 120 mg tillsammans med hormonell substitutionsbehandling bestående av konjugerade östrogener (0,625 mg Premarina) under 28 dagar, ökade medelvärdet för AUC_{0-24h} obehandlad östron (41%), equilin (76%) och 17- β -östradiol (22%). Effekten av de rekommenderade kroniska doserna av etoricoxib (30, 60 och 90 mg) har inte studerats. Effekterna av etoricoxib 120 mg på exponeringen (AUC_{0-24h}) för de östrogena komponenter av Premarina var mindre än hälften av de som observerades när enbart Premarina gavs och dosen ökades från 0,625 till 1,25 mg. Den kliniska signifikansen av dessa öknings är okänd, och högre doser av Premarina studerades inte i kombination med etoricoxib. Denna ökning av östrogenkoncentrationen bör beaktas vid val av postmenopausal hormonbehandling för användning tillsammans med etoricoxib eftersom ökningen av östrogenexponering kan öka risken för biverkningar i samband med HRT.

Prednison/prednisolon: I läkemedelsinteraktionsstudier hade etoricoxib inte kliniskt viktiga effekter på farmakokinetiken för prednison/prednisolon.

Digoxin: Etoricoxib 120 mg som gavs en gång dagligen under 10 dagar till friska frivilliga personer påverkade inte steady state plasma AUC_{0-24h} eller njureliminering av digoxin. Det skedde en ökning av C_{max} (cirka 33 %). Ökningen är oftast inte viktig för de flesta patienterna. Patienter med hög risk för digoxintoxicitet bör dock övervakas gällande detta när etoricoxib och digoxin ges samtidigt.

Effekt av etoricoxib på läkemedel som metaboliseras av sulfotransferaser

Etoricoxib är en hämmare av human sulfotransferasaktivitet, särskilt SULT1E1 och har visats öka serumkoncentrationer av etinylöstradiol. Då kunskap om effekterna av multipla sulfotransferaser i dagsläget är begränsade och de kliniska konsekvenserna för många läkemedel fortfarande undersöks, kan det vara klokt att iaktta försiktighet när etoricoxib administreras samtidigt med andra läkemedel som primärt metaboliseras av humana sulfotransferaser (t.ex. peroralt salbutamol och minoxidil).

Effekt av etoricoxib på läkemedel som metaboliseras av CYP-isoenzymer

Baserat på *in vitro*-studier förväntas inte etoricoxib hämma cytokrom P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eller 3A4. I en studie på friska försökspersoner förändrade inte administrering av 120 mg etoricoxib dagligen CYP3A4-aktiviteten i levern enligt bedömning av erytromycin utandningstest.

Effekter av andra läkemedel på farmakokinetiken för etoricoxib

Den huvudsakliga metaboliseringsvägen för etoricoxib är beroende av CYP-enzym. CYP3A4 tycks bidra till metabolismen av etoricoxib *in vivo*. *In vitro*-studier tyder på att CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 och

CYP2C19 även kan katalysera den huvudsakliga metaboliska nedbrytningsvägen, men deras kvantitativa roll har inte studerats in vivo.

Ketokonazol: Ketokonazol, en potent hämmare av CYP3A4, hade vid dosen 400 mg en gång dagligen i 11 dagar till friska frivilliga inte någon kliniskt betydelsefull effekt på farmakokinetiken av en engångsdos 60 mg etoricoxib (43 % ökning av AUC).

Vorikonazol och mikonazol: Samtidig användning av antingen oral vorikonazol eller lokal mikonazol oral gel, kraftiga CYP3A4 hämmare, med etoricoxib orsakade en liten ökning i exponering för etoricoxib men detta anses inte vara kliniskt betydelsefullt baserat på publicerade data.

Rifampicin: Samtidig användning av etoricoxib med rifampicin, en potent inducerare av CYP-enzym, gav en 65% minskning i plasmakoncentrationer av etoricoxib. Denna interaktion kan resultera i återkomst av symptom när etoricoxib ges samtidigt som rifampicin. Trots att denna information kan antyda att dosen bör höjas har högre doser av etoricoxib än de angivna för varje användningsområde inte studerats i kombination med rifampicin och rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.2).

Antacida: Antacida påverkar inte farmakokinetiken för etoricoxib i kliniskt relevant omfattning.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Inga kliniska data från exponerade graviteter finns tillgängliga för etoricoxib. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Risken hos människor vid graviditet är okänd. Etoricoxib, liksom andra läkemedel som hämmar prostaglandinsyntesen, kan orsaka uterin inertia och prematur slutning av ductus arteriosus under sista trimestern. Etoricoxib är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3). Om en kvinna blir gravid under behandling, ska användning av etoricoxib avbrytas.

Amning

Det är okänt om etoricoxib utsöndras i bröstmjolk. Etoricoxib utsöndras i mjölken hos diande råttor. Kvinnor som använder etoricoxib ska inte amma (se avsnitt 4.3 och 5.3).

Fertilitet

Användning av etoricoxib, liksom alla läkemedelssubstanser som hämmar COX-2, rekommenderas inte till kvinnor som försöker bli gravida.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienter som upplever yrsel, vertigo eller somnolens medan de tar etoricoxib bör avstå från att köra bil eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I kliniska studier utvärderades etoricoxib avseende säkerhet hos 9295 personer, inklusive 6757 patienter med artros, reumatoid artrit, kronisk ländryggsmärta eller ankyloserande spondylit (cirka 600 patienter med artros eller reumatoid artrit behandlades i ett år eller mer).

I kliniska studier liknade biverkningsprofilerna varandra hos patienter med artros eller reumatoid artrit som behandlats med etoricoxib i ett år eller längre.

I en klinisk studie om akut giktartit behandlades patienter med 120 mg etoricoxib en gång dagligen i åtta dagar. Biverkningsprofilen i denna studie var generellt lik den som rapporterades i de kombinerade artros-, reumatoid artrit- och kronisk ländryggsmärtastudierna.

I ett uppföljningsprogram gällande kardiovaskulär säkerhet med sammanställda data från tre aktiva jämförelsekontrollerade studier behandlades 17 412 patienter med artros eller reumatoid artrit med

etoricoxib (60 mg eller 90 mg) under en genomsnittlig period på cirka 18 månader. Säkerhetsdata och detaljer från detta program framgår av avsnitt 5.1.

I kliniska studier av akut smärta efter tandkirurgi där 614 patienter behandlades med etoricoxib (90 mg eller 120 mg) var biverkningsprofilen i allmänhet lik de som rapporterats i de kombinerade studierna på artros-, reumatoid artrit- och kronisk ländryggsmärta.

Biverkningstabell

Följande biverkningar rapporterades vid en incidens större än placebo i kliniska studier hos patienter med artros, reumatoid artrit, kronisk ländryggsmärta eller ankyloserande spondylit som behandlats med etoricoxib 30 mg, 60 mg eller 90 mg upp till den rekommenderade dosen i upp till 12 veckor; i MEDAL-programstudien i upp till 3½ år; i kortsiktiga studier om akut smärta i upp till 7 dagar; eller erfarenheter efter marknadsintroduktion (se tabell 1):

Tabell 1:

Klassificering av organsystem	Biverkningar	Frekvenskategori*
<i>Infektioner och infestationer</i>	alveolär osteit	Vanlig
	gastroenterit, övre luftvägsinfektion, urinvägsinfektion	Mindre vanlig
<i>Blod och lymfsystemet</i>	anemi (främst kopplad till gastrointestinal blödning), leukopeni, trombocytopeni	Mindre vanlig
<i>Immunsystemet</i>	överkänslighet [‡] [§]	Mindre vanlig
	angioödem/anafylaktisk/anafylaktoid reaktion inklusive chock [‡]	Sällsynt
<i>Metabolism och nutrition</i>	ödem/vätskeretention	Vanlig
	ökning/minskning av aptit, viktökning	Mindre vanlig
<i>Psykiska störningar</i>	Ångest, depression, nedsatt mental skärpa, hallucinationer [‡]	Mindre vanlig
	förvirring [‡] , rastlöshet [‡]	Sällsynt
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	yrsel, huvudvärk	Vanlig
	förändring av smakkänsla, sömnlöshet, parestesi/hypestesi, somnolens	Mindre vanlig
<i>Ögon</i>	dimsyn, konjunktivit	Mindre vanlig
<i>Öron och balans</i>	tinnitus, vertigo	Mindre vanlig
<i>Hjärtat</i>	hjärtklappning, arytm [‡]	Vanlig
	förmaksflimmer, takykardi [‡] , hjärtsvikt, icke-specifika EKG-förändringar, angina pectoris [‡] , hjärtinfarkt [§]	Mindre vanlig
<i>Blodkär</i>	hypertoni	Vanlig
	vallning, cerebrovaskulär händelse [§] , transitorisk isc hemisk attack, hypertensiv kris [‡] , vaskulit [‡]	Mindre vanlig
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	bronkospasm [‡]	Vanlig
	hosta, dyspné, epistaxis	Mindre vanlig
<i>Magtarmkanalen</i>	buksmärtor	Mycket vanlig
	förstoppning, flatulens, gastrit, halsbränna/sura uppstötningar, diarré, dyspepsi/epigastriska obehag, illamående, kräkningar, esofagit, munsår	Vanlig

Klassificering av organsystem	Biverkningar	Frekvenskategori*
	bukspänning, förändringar av mönster för tarmrörelser, muntorrhet, gastroduodenalt sår, magsår inklusive mag-tarmperforering och blödning, irriterat tarmsyndrom, pankreatit ‡	Mindre vanlig
Lever och gallvägar	förhöjt ALT, förhöjt AST	Vanlig
	hepatit [‡]	Sällsynt
	leversvikt [‡] , gulsot [‡]	Sällsynt [†]
Hud och subkutan vävnad	ekkymos	Vanlig
	ansiktsödem, klåda, utslag, erytem ‡, urtikaria ‡	Mindre vanlig
	Stevens-Johnsons syndrom ‡, toxisk epidermal nekrolys ‡, fixt läkemedelsutslag [‡]	Sällsynt [†]
Muskuloskeletala systemet och bindväv	muskelkramper/-spasmer, muskuloskeletal smärta/stelhet	Mindre vanlig
Njurar och urinvägar	proteinuri, ökad serumkreatinin, njurinsufficiens/njursvikt [‡] (se avsnitt 4.4)	Mindre vanlig
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	asteni/trötthet, influensaliknande symtom	Vanlig
	bröstmärta	Mindre vanlig
Undersökningar	förhöjt urea i blodet, förhöjt kreatinfosfokinas, hyperkalemi, förhöjd urinsyra	Mindre vanlig
	sänkt natrium i blodet	Sällsynt

*Frekvenskategori: Definierad för varje biverkningsterm som rapporterats förekomma i databasen för kliniska studier: Mycket vanlig ($\geq 1/10$), Vanlig ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), Mindre vanlig ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$), Sällsynt ($\geq 1/10,000$ till $< 1/1000$), Mycket sällsynt ($< 1/10,000$).

[‡]Denna biverkning identifierades genom uppföljning efter lansering. Dess rapporterade frekvens har uppskattats baserat på den högsta frekvensen som observerats i sammanslagna data från kliniska studier efter indikation och godkänd dos.

[†]Frekvenskategorin 'Sällsynt' definierades enligt Guiden för Produktresumé (SmPC) (rev 2., sept. 2009) på grundval av en uppskattad övre gräns av det 95 % konfidensintervallet för 0 händelser med tanke på antalet patienter som behandlats med etoricoxib i analysen av fas III-data sammanslagna med dos och indikation (n = 15 470).

[§]Överkänslighet inkluderar termerna 'allergi', 'läkemedelsallergi', 'läkemedelsöverkänslighet', 'överkänslighet', 'överkänslighet NOS', 'överkänslighetsreaktion' och ospecifik allergi '.

[§] Baserat på analyser av långsiktiga placebo- och aktiva kontrollerade kliniska prövningar har selektiva COX-2-hämmare kopplats samman med en ökad risk för allvarliga trombotiska arteriella händelser, inklusive hjärtinfarkt och stroke. Den absoluta riskhöjningen för sådana händelser överstiger troligen inte 1 % per år baserat på befintliga data (mindre vanlig).

Följande allvarliga biverkningar har rapporterats i samband med användning av NSAID och kan inte uteslutas för etoricoxib: nefrotoxicitet inklusive interstitiell nefrit och nefrotiskt syndrom.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

I kliniska studier resulterade administrering av singeldoser av etoricoxib upp till 500 mg och flera doser upp till 150 mg dagligen under 21 dagar inte i signifikant toxicitet. Rapporter har förekommit om akut överdosering av etoricoxib, men biverkningar har inte rapporterats i de flesta fallen. De vanligaste observerade biverkningarna var förenliga med säkerhetsprofilen för etoricoxib (t.ex. gastrointestinala händelser, kardiorena händelser).

Vid händelse av en överdos är det lämpligt att tillämpa vanliga understödjande åtgärder, t.ex. att avlägsna oabsorberat material från mag-tarmkanalen, vidta klinisk övervakning och initiera stödterapi, om så krävs.

Etoricoxib är inte dialyserbart genom hemodialys; Det är inte känt huruvida etoricoxib är dialyserbart genom peritonealdialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiinflammatoriska och antireumatiska produkter, icke-steroider, COX-hämmare, ATC-kod: M01AH05

Verkningsmekanism

Etoricoxib är en oral, selektiv cyklooxygenas-2 (COX-2)-hämmare inom det kliniska dosintervallet.

Genomgående i kliniska farmakologistudier gav etoricoxib dosberoende hämning av COX 2 utan hämning av COX 1 vid doser upp till 150 mg dagligen. Etoricoxib hämmade inte gastrisk prostaglandinsyntes och hade ingen effekt på trombocytfunktion.

Cyklooxygenas svarar för bildning av prostaglandiner. Två isoformer, COX 1 och COX 2, har identifierats. COX 2 är den isoform som visats induceras via pro-inflammatoriska stimuli och antas vara primärt involverad i bildningen av prostanoider som framkallar smärta, inflammation och feber. COX 2 är också involverat i ovulation, implantation och slutning av ductus arteriosus, reglering av njurfunktionen och CNS-funktion (feberinduktion, smärtupplevelse och kognitiv funktion). Det kan också ha en roll vid utläkning av ulcus. COX 2 har identifierats i vävnad runt magsår hos människa men dess relevans vid utläkning av ulcus har ej fastställts.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekt

Hos patienter med artros gav 60 mg etoricoxib en gång dagligen signifikanta förbättringar av smärta och patientutvärderingar av sjukdomsstatus. Dessa positiva effekter sågs så tidigt som vid andra behandlingsdagen och varade i upp till 52 veckor. Studier med etoricoxib 30 mg en gång dagligen visade en överlägsen effekt jämfört med placebo under en 12 veckor lång behandlingsperiod (liknande utvärderingar som vid ovanstående studier användes). I en flerdosstudie visade etoricoxib 60 mg signifikant större förbättring jämfört med 30 mg vad gäller alla primära endpoints under 6 veckors behandling. Dosen om 30 mg har ej studerats hos patienter med handartros.

Hos patienter med reumatoid artrit (RA), gav både 60 mg och 90 mg etoricoxib en gång dagligen signifikant lindring av smärta och inflammation samt förbättrad rörlighet. I studier som utvärderade doserna 60 mg och 90 mg kvarstod dessa effekter under den 12 veckor långa behandlingsperioden. I en studie som jämförde 60 mg dosen med 90 mg dosen av etoricoxib var både 60 mg en gång dagligen och 90 mg en gång dagligen mer effektiva än placebo. 90 mg-dosen var bättre än 60 mg-dosen enligt Patient Global Assessment of Pain (0-100 mm visuell analogskala för uppskattning av smärta) med en genomsnittlig förbättring på -2,71 mm (95% konfidensintervall: -4,98 mm, -0,45 mm).

Hos patienter med attacker av akut giktarttrit lindrade 120 mg etoricoxib en gång dagligen, under en åtta dagars behandlingsperiod, måttlig till extrem ledsmärta och inflammation jämförbart med 50 mg indometacin tre gånger dagligen. Smärtlindring sågs så tidigt som fyra timmar efter påbörjad behandling.

Hos patienter med ankyloserande spondylit gav etoricoxib 90 mg en gång dagligen signifikanta förbättringar vad gäller ryggsmärta, inflammation, stelhet och funktion. Den kliniska fördelen av etoricoxib sågs redan under andra dagen efter påbörjad behandling och bibehölls under behandlingsperioden om 52 veckor. I en annan studie jämfördes dosen 60 mg med dosen 90 mg, etoricoxib 60 mg dagligen och 90 mg dagligen visade motsvarande effekt jämfört mot naproxen 1000 mg dagligen. Bland de som inte fick ett tillräckligt svar på 60 mg dagligen i 6 veckor medförde dosökning till 90 mg dagligen en förbättring i bedömningen av ryggsmärta (0-100 mm visuell analogskala för uppskattning av smärta) jämfört med de som kvarstod på 60 mg dagligen, med en genomsnittlig förbättring på 2,70 mm (95% konfidensintervall: 4,88 mm, 0,52 mm).

I en klinisk studie utvärderande postoperativ tandsmärta administrerades etoricoxib 90 mg en gång dagligen i upp till tre dagar. I en subgrupp av patienter med måttlig smärta vid studiestart visade etoricoxib 90 mg en likvärdig analgetisk effekt som ibuprofen 600 mg (16,11 mot 16,39; $P=0,722$), och större än den av paracetamol/kodein 600 mg/60 mg (11,00; $P=0,001$) och placebo (6,84; $P<0,001$) mätt som total smärtlindring över de första 6 timmarna (TOPAR6). Proportionen av patienter som rapporterade användning av tilläggsmedicinering under de första 24 timmarna av doseringen var 40,8% för etoricoxib 90 mg, 25,5% för ibuprofen 600 mg Q6h, och 46,7% för paracetamol/kodein 600 mg/60 mg Q6h jämfört med 76,2% för placebo. I denna studie var medianen för tillslagstiden 28 minuter (märkbar smärtlindring) efter administrering av 90 mg etoricoxib.

Säkerhet

MEDAL (Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term) programmet

MEDAL programmet var ett prospektivt utformat kardiovaskulärt säkerhetsuppföljningsprogram där data från tre randomiserade, dubbel blinda studier med aktivt jämförelsepreparat bedömdes sammantaget (poolade resultat), studierna MEDAL, EDGE II och EDGE.

MEDAL var en endpoint studie med inriktning att följa kardiovaskulär säkerhet hos 17 804 patienter med artros och 5 700 patienter med RA som behandlats med etoricoxib 60 mg (artros) eller 90 mg (artros och RA) eller diklofenak 150 mg dagligen under i genomsnitt 20,3 månader (maximalt 42,3 månader, median 21,3 månader). I denna studie registrerades endast allvarliga biverkningar och biverkningar som ledde till behandlingsavbrott.

EDGE och EDGE II studierna jämfördes den gastrointestinala tolerabiliteten för etoricoxib och diklofenak. EDGE-studien ingick 7 111 artrospatienter som behandlats med etoricoxib i dosen 90 mg dagligen (1,5 gånger den rekommenderade dosen vid artros) eller diklofenak 150 mg dagligen under i genomsnitt 9,1 månader (maximalt 16,6 månader, median 11,4 månader). EDGE II-studien ingick 4 086 patienter med RA som behandlades med 90 mg etoricoxib dagligen eller diklofenak 150 mg dagligen under i genomsnitt 19,2 månader (maximalt 33,1 månader, median 24 månader).

I det sammantagna MEDAL-programmet behandlades 34 701 patienter med artros eller RA under i genomsnitt 17,9 månader (maximalt 42,3 månader, median 16,3 månader), där ungefär 12 800 patienter fick behandling under mer än 24 månader. Patienter som inkluderades i programmet hade en mängd olika kardiovaskulära och gastrointestinala riskfaktorer vid studiestart. Patienter exkluderades om de nyligen hade haft hjärtinfarkt, genomgått bypass-operation eller om de genomgått ballongvidgning under de senaste sex månaderna. Användning av gastroprotektiva läkemedel och acetylsalicylsyra i lågdos var tillåtet i studierna.

Sammanfattning säkerhet:

Det förelåg ingen signifikant skillnad mellan etoricoxib och diklofenak med avseende på frekvensen trombotiska kardiovaskulära händelser. Kardiorenala biverkningar sågs oftare med etoricoxib än med diklofenak. Denna effekt var dos-beroende (se specifika resultat nedan). Gastrointestinala och hepatiska biverkningar sågs signifikant oftare med diklofenak än med etoricoxib. Incidensen biverkningar i EDGE och EDGE II och andelen biverkningar som bedömdes som allvarliga eller föranledde behandlingsavbrott var i MEDAL-studien högre för etoricoxib än för diklofenak.

Kardiovaskulära säkerhetsresultat:

Frekvensen av säkerställda allvarliga trombotiska kardiovaskulära händelser (bestående av hjärt-, cerebrovaskulära och perifera vaskulära händelser) var jämförbar för etoricoxib och diklofenak och sammanfattas i tabellen nedan. Det förelåg inga statistiskt signifikanta skillnader i frekvensen av trombotiska händelser mellan etoricoxib och diklofenak. Detta gäller för alla analyserade subgrupper inklusive patientkategorier med olika kardiovaskulär risk vid studiestart. Vid separat utvärdering var den relativa risken för säkerställda allvarliga trombotiska kardiovaskulära händelser med etoricoxib 60 mg eller 90 mg liknande den för diklofenak 150 mg.

Tabell 2: Frekvenser av säkerställda trombotiska kardiovaskulära händelser (sammanslaget MEDAL-program)			
	Etoricoxib (N=16 819) 25 836 Patientår	Diklofenak (N=16 483) 24 766 Patientår	Jämförelse mellan behandlingarna
	Frekvens[†] (95 % KI)	Frekvens[†] (95 % KI)	Relativ risk (95 % KI)
Säkerställda allvarliga trombotiska kardiovaskulära händelser			
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)
Säkerställda hjärthändelser			
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)
Säkerställda cerebrovaskulära händelser			
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)
Säkerställda perifera vaskulära händelser			
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)
[†] Händelser per 100 patientår; KI:=Konfidensintervall N=totalt antal patienter som ingår per protokoll population Per protokoll: alla händelser som skedde under behandlingen i studien eller inom 14 dagar efter avslutad behandling (uteslutna: patienter som tog <75 % av studieläkemedlet eller som tog NSAID som inte var en del av studien >10% av tiden). Intent-to-treat: alla bekräftade händelser till slutet av studien (inklusive patienter som kan ha utsatts för behandlingar som inte ingick i studien efter avbrott i behandlingen med studieläkemedlet). Totalt antal randomiserade patienter, n= 17 412 för etoricoxib och 17 289 för diklofenak.			

Kardiovaskulär mortalitet, såväl som sammanfattning mortalitet, var jämförbar för behandlingsgrupper som fick etoricoxib och diklofenak.

Kardiorenala händelser:

Ungefär 50% av patienterna som inkluderades i MEDAL-studien hade hypertoni i anamnesen vid studiens start. Incidensen för utsättning av studieläkemedel pga hypertoni-relaterade biverkningar var statistiskt signifikant högre för etoricoxib än för diklofenak. Incidensen säkerställd hjärtsviktshändelse (behandlingsavbrott och allvarliga händelser) var liknande för etoricoxib 60 mg jämfört med diklofenak 150 mg, men var högre för etoricoxib 90 mg jämfört med diklofenak 150 mg (statistiskt signifikant för etoricoxib 90 mg mot 150 mg diklofenak i MEDAL artroskohorten). Incidensen av säkerställda hjärtsviktshändelser (allvarliga händelser som resulterade i sjukhusinläggning eller besök på akutmottagning) var inte signifikant högre med etoricoxib än med diklofenak 150 mg. Denna effekt var dosberoende. Incidensen behandlingsavbrott pga ödemrelaterade biverkningar var högre för etoricoxib än för diklofenak 150 mg. Denna effekt var dosberoende (statistiskt signifikant för etoricoxib 90 mg, men inte för etoricoxib 60 mg).

De kardiorenala resultaten för EDGE och EDGE II var förenliga med de som beskrivits för MEDAL-studien.

I de enskilda studier som ingår i MEDAL-programmet observerades med etoricoxib (60 mg eller 90 mg), att den absoluta incidensen behandlingsavbrott oavsett behandlingsgrupp var upp till 2,6% för hypertoni, upp till 1,9% för ödem och upp till 1,1% för hjärtsvikt. Andelen som avbröt behandlingen var högre i gruppen som fick 90 mg etoricoxib jämfört med den som fick 60 mg etoricoxib.

Resultat från MEDAL-programmet avseende gastrointestinal tolerabilitet:

En signifikant lägre andel avbröt sin behandling med etoricoxib pga kliniskt fastställd gastrointestinal biverkan (såsom dyspepsi, buksmärta, ulcus) jämfört med diklofenak i var och en av de tre studier som ingår i MEDAL-programmet. Andelen behandlingsavbrott pga gastrointestinala biverkningar per hundra patientår under hela studieperioden var följande: 3,23 för etoricoxib och 4,96 för diklofenak i MEDAL-studien; 9,12 för etoricoxib och 12,28 för diklofenak i EDGE-studien samt 3,71 för etoricoxib och 4,81 för diklofenak i EDGE II-studien.

Resultat från MEDAL-programmet avseende gastrointestinal säkerhet:

Generellt definieras övre gastrointestinala händelser som perforationer, ulcus och blödningar. Andelen övre gastrointestinala händelser som ansågs vara komplicerade omfattade perforationer, obstruktioner och komplicerade blödningar; andelen övre gastrointestinala händelser som ansågs vara okomplicerade omfattade okomplicerade blödningar och ulcus.

En signifikant lägre andel av övre gastrointestinala händelser sågs med etoricoxib jämfört med diklofenak. Det förelåg ingen signifikant skillnad mellan etoricoxib och diklofenak avseende andelen komplicerade händelser. Vad gäller andelen övre gastrointestinala blödningar (komplicerade och okomplicerade sammantaget) förelåg ingen signifikant skillnad mellan etoricoxib och diklofenak. Patienter som tagit etoricoxib tillsammans med acetylsalicylsyra i lågdos (ungefär 33% av patienterna) hade en icke statistisk signifikant fördel avseende övre gastrointestinala händelser jämfört med diklofenak.

Andelen bekräftade komplicerade och okomplicerade övre gastrointestinala kliniska händelser (perforationer, ulcus och blödningar (PUBs)) per hundra patientår var 0,67 (95% KI 0,57; 0,77) med etoricoxib och 0,97 (95% KI 0,85; 1,10) med diklofenak, vilket ger en relativ risk på 0,69 (95% KI 0,57; 0,83).

Andelen bekräftade övre gastrointestinala händelser hos äldre patienter utvärderades och den största minskningen observerades hos patienter ≥ 75 år (1,35 [95% KI 0,94; 1,87] jämfört med 2,78 [95% KI 2,14; 3,56] händelser per hundra patientår för etoricoxib respektive diklofenak).

Vad gäller andelen bekräftade kliniska nedre gastrointestinala händelser (liten eller stor perforering, obstruktion eller blödning (POBs) av tarmen), förelåg ingen signifikant skillnad mellan etoricoxib och diklofenak.

Resultat från MEDAL-programmet avseende leverpåverkan:

Etoricoxib associerades med en statistiskt signifikant lägre andel behandlingsavbrott avseende leverrelaterade biverkningar än diklofenak. I det sammantagna MEDAL-programmet avbröt 0,3% av patienterna som behandlades med etoricoxib och 2,7% av patienterna som behandlades med diklofenak sin

behandling pga leverrelaterade biverkningar. Andelen per hundra patientår var 0,22 för etoricoxib och 1,84 för diklofenak (p värde var <0,001 för etoricoxib jämfört med diklofenak). De flesta leverbiverkningarna i MEDAL-programmet var dock icke allvarliga.

Ytterligare trombotiska kardiovaskulära säkerhetsdata:

I kliniska studier, exklusive studier i MEDAL-programmet, behandlades cirka 3100 patienter med etoricoxib >60 mg dagligen i 12 veckor eller längre. Det förelåg ingen märkbar skillnad i andelen bekräftade allvarliga trombotiska kardiovaskulära händelser mellan patienter som behandlats med etoricoxib >60 mg, placebo eller icke naproxen NSAID. Andelen av dessa händelser var dock högre hos patienter som behandlades med etoricoxib jämfört med de som behandlades med naproxen 500 mg två gånger dagligen. Skillnaden i trombocyttaggregationshämmande verkan mellan vissa COX 1 hämmande NSAID och selektiva COX 2 hämmare kan vara av klinisk betydelse för patienter med risk för tromboemboliska händelser. Selektiva COX 2 hämmare minskar bildningen av systemiskt (och därmed möjligtvis endoteliskt) prostacyclin utan att påverka tromboxan i trombocyter. Den kliniska relevansen av dessa fynd har inte fastställts.

Ytterligare gastrointestinala säkerhetsdata:

I två 12 veckors dubbelblinda endoskopistudier var den kumulativa incidensen av gastroduodenala sår signifikant lägre hos patienter behandlade med 120 mg etoricoxib en gång dagligen än hos patienter som behandlades med antingen 500 mg naproxen två gånger dagligen eller 800 mg ibuprofen tre gånger dagligen. Etoricoxib hade en högre incidens av sårbildning jämfört med placebo.

Studie avseende njurfunktionen hos äldre:

En randomiserad, dubbelblind, placebo kontrollerad studie med parallella grupper utvärderade effekterna av 15 dagars behandling med etoricoxib (90 mg), celecoxib (200 mg 2 gånger dagligen), naproxen (500 mg 2 gånger dagligen) och placebo på natriumutsöndringen i urinen, blodtryck och andra njurfunktionsparametrar hos patienter som var 60 till 85 år gamla och som stod på en diet med 200 mEqv natrium per dag. Etoricoxib, celecoxib och naproxen hade likvärdiga effekter på natriumutsöndringen i urinen under 2 veckorsbehandlingen. Alla aktiva jämförelsepreparat visade en ökning av det systoliska blodtrycket jämfört med placebo. Etoricoxib förknippades dock med en statistiskt signifikant ökning dag 14 jämfört med celecoxib och naproxen (genomsnittlig skillnad i systemiskt blodtryck jämfört med utgångsvärdet var 7,7 mmHg för etoricoxib, 2,4 mmHg för celecoxib och 3,6 mmHg för naproxen).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Peroralt administrerat etoricoxib absorberas väl. Den absoluta biotillgängligheten är cirka 100%. Efter dosering av 120 mg en gång dagligen till steady state hos fastande vuxna sågs den högsta plasmakoncentrationen (geometriskt medelvärde $C_{max}=3,6 \mu\text{g/ml}$) efter cirka 1 timme (T_{max}). Den geometriska genomsnittliga arean under kurvan (AUC_{0-24h}) var $37,8 \mu\text{g}\cdot\text{timme/ml}$. Farmakokinetiken för etoricoxib är linjär över det kliniska dosintervallet.

Dosering med föda (ett mål med hög fetthalt) hade ingen effekt på omfattningen av absorptionen av etoricoxib efter administrering av en 120 mg dos. Absorptionshastigheten påverkades, vilket resulterade i en 36%-ig minskning av C_{max} och en ökning av T_{max} med 2 timmar. Dessa data anses inte vara kliniskt signifikanta. I kliniska provningar gavs etoricoxib utan hänsyn till födointag.

Distribution

Över koncentrationsintervallet 0,05 till $5 \mu\text{g/ml}$ är cirka 92% av etoricoxib bundet till humant plasmaprotein. Distributionsvolymen vid steady state (V_{dss}) var cirka 120 l hos människa.

Etoricoxib passerar placentan hos råttor och kaniner samt blodhjärnbarriären hos råttor.

Metabolism

Etoricoxib metaboliseras i hög grad med <1% av en dos återfunnen i urinen i form av modersubstansen. Den huvudsakliga metabolismvägen som bildar 6'-hydroximetylderivatet katalyseras av CYP-enzym. CYP3A4 tycks bidra till metabolismen av etoricoxib *in vivo*. *In vitro*-studier tyder på att CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2

och CYP2C19 kan katalysera den huvudsakliga metaboliska nedbrytningsvägen, men deras kvantitativa roll *in vivo* har inte studerats.

Fem metaboliter har identifierats hos människa. Den huvudsakliga metaboliten är 6' karboxylsylderivatet av etoricoxib som bildas genom ytterligare oxidering av 6' hydroximetylderivatet. Dessa huvudsakliga metaboliter visar antingen ingen mätbar effekt eller har bara svag aktivitet som COX 2-hämmare. Inga av dessa metaboliter hämmar COX 1.

Eliminering

Efter administrering av en radioaktivt märkt intravenös engångsdos om 25 mg av etoricoxib till friska försökspersoner återfanns 70% av radioaktiviteten i urin och 20% i feces, till största delen som metaboliter. Mindre än 2% återfanns som oförändrat läkemedel.

Elimination av etoricoxib sker närmast uteslutande genom metabolism följt av renal utsöndring. Steady state-koncentrationer av etoricoxib nås inom sju dagar vid administrering av 120 mg en gång dagligen, med ett ackumuleringsratio på cirka 2, motsvarande en ackumuleringshalveringstid på cirka 22 timmar. Plasmaclearance efter en intravenös 25 mg dos uppskattas till cirka 50 ml/min.

Särskilda patientgrupper

Äldre patienter: Farmakokinetiken hos äldre (65 år eller äldre) är likvärdig den hos unga.

Kön: Farmakokinetiken för etoricoxib är likvärdig hos män och kvinnor.

Nedsatt leverfunktion: Patienter med mild leverdysfunktion (Child-Pugh skala 5-6) som gavs 60 mg etoricoxib en gång dagligen hade cirka 16% högre genomsnittligt AUC jämfört med friska försökspersoner som fick samma regim. Patienter med måttlig leverdysfunktion (Child-Pugh skala 7-9) som gavs 60 mg etoricoxib **varannan dag** hade likvärdigt genomsnittligt AUC jämfört med friska individer som fick 60 mg etoricoxib en gång dagligen. Etoricoxib 30 mg en gång dagligen har inte studerats hos dessa patienter. Det finns inga kliniska eller farmakokinetiska data avseende patienter med svår leverdysfunktion (Child-Pugh skala ≥ 10). (Se avsnitt 4.2 och 4.3.).

Nedsatt njurfunktion: Farmakokinetiken för en engångsdos av 120 mg etoricoxib hos patienter med måttlig till svår njurinsufficiens och patienter med terminal njursjukdom med hemodialys skilde sig inte signifikant från den hos friska individer. Hemodialys bidrog obetydligt till eliminationen (dialysclearance cirka 50 ml/min). (Se avsnitt 4.3 och 4.4.).

Pediatriska patienter: Farmakokinetiken för etoricoxib hos barn (<12 år) har inte studerats.

Farmakokinetiken i en farmakokinetisk studie (n=16) utförd på ungdomar (12 till 17 år) som vägde 40 till 60 kg och gavs 60 mg etoricoxib en gång dagligen samt ungdomar som vägde >60 kg och gavs 90 mg etoricoxib en gång dagligen var likvärdig med farmakokinetiken hos vuxna som gavs 90 mg etoricoxib en gång dagligen. Säkerhet och effekt för etoricoxib hos barn har ej fastställts (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I prekliniska studier har det visats att etoricoxib inte var genotoxiskt. Etoricoxib var inte karcinogent i möss. Råttor utvecklade hepatocellulära och tyroidea follikulära celladenom vid daglig dosering i cirka två år av >2 gånger den dagliga dosen (90 mg) för människa baserat på systemisk exponering. Hepatocellulära och tyroidea follikulära celladenom hos råttor anses vara en konsekvens av en råttspecifik mekanism relaterad till hepatisk CYP-enzyminduktion. Etoricoxib har inte visats orsaka hepatisk CYP3A-enzyminduktion hos människa.

Hos råttor ökade den gastrointestinala toxiciteten av etoricoxib med dos och exponeringstid. I den 14 veckor långa toxicitetsstudien orsakade etoricoxib gastrointestinala sår vid doser högre än den humana terapeutiska dosen. I den 53 och 106 veckor långa toxicitetsstudien, sågs gastrointestinala sår också vid exponeringar jämförbara med de som setts hos människa vid terapeutiska doser. Hos hundar sågs renala och gastrointestinala avvikelser vid höga exponeringar.

Etoricoxib var inte teratogent i reproduktionstoxikologiska studier utförda på råttor vid 15 mg/kg/dag (detta motsvarar cirka 1,5 gånger den dagliga dosen (90 mg) för människa baserat på systemisk exponering). Hos kaniner sågs en behandlingsrelaterad ökning i incidens av kardiovaskulära missbildningar vid lägre exponeringsnivåer än den terapeutiska dosen (90 mg) hos människa. Behandlingsrelaterade missbildningar i form av yttre effekter eller effekter på skelettet sågs däremot inte. Hos råttor och kaniner sågs en dosberoende ökning av förlust efter implantation vid exponeringar lika med eller större än 1,5 gånger den humana exponeringen (se avsnitt 4.3 och 4.6).

Etoricoxib utsöndras i mjölken hos diande råttor vid koncentrationer cirka två gånger de i plasma. Exponering av ungar via mjölk från råtthonor som fått etoricoxib under digivning orsakade en minskning av ungarnas kroppsvikt.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kärna:

Mikrokristallin cellulosa
Kalciumvätefosfat
Kroskarmellosnatrium
Laktosmonohydrat
Hydroxipropylcellulosa
Magnesiumstearat

Filmdragering:

Hypromellos
Laktosmonohydrat
Titandioxid (E171)
Triacetin

30 mg, 60 mg & 120 mg:

Indigokarmin (E132)
Järnoxidgult (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.I

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Etoricoxib Brown tabletter finns i OPA/Alu/PVC-Alublisters.

Förpackningsstorlekar:

30 mg, 60 mg, 90 mg och 120 mg:

Förpackningar med 2, 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 84, 98, 100 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och annan hantering

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Brown & Burk IR Limited
22 Northumberland Road,
Ballsbridge, Dublin 4,
Irland.

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

30 mg: 55639
60 mg: 55640
90 mg: 55641
120 mg: 55642

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 2017-09-26
Datum för den senaste förnyelsen: 2022-07-31

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-07-18