

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Hjälpämne med känd effekt

30 mg: Varje filmdragerad tablett innehåller 0,53 mg laktos (som laktos monohydrat)
60 mg: Varje filmdragerad tablett innehåller 1,06 mg laktos (som laktos monohydrat)
90 mg: Varje filmdragerad tablett innehåller 1,60 mg laktos (som laktos monohydrat)
120 mg: Varje filmdragerad tablett innehåller 2,13 mg laktos (som laktos monohydrat)

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

30 mg tabletter: Blågröna, runda, bikonvexa, filmdragerade tabletter med diameter på 5,0 mm.
60 mg tabletter: Mörkgröna, runda, bikonvexa, filmdragerade tabletter med diameter på 6,5 mm.
90 mg tabletter: Vita, runda, bikonvexa, filmdragerade tabletter med diameter på 7,5 mm.
120 mg tabletter: Ljusgröna, runda, bikonvexa, filmdragerade tabletter med diameter på 8,5 mm..

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Etoricoxib Sandoz är avsett för vuxna och ungdomar 16 år och äldre för symtomatisk lindring av artros, reumatoid artrit (RA), ankyloserande spondylit samt smärta och tecken på inflammation i samband med akut giktartit.

Etoricoxib Sandoz är avsett för vuxna och ungdomar 16 år och äldre för korttidsbehandling av måttlig smärta i samband med tandkirurgi.

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Eftersom de kardiovaskulära riskerna med etoricoxib kan öka med dos och behandlingstid, bör kortast möjliga behandlingstid eftersträvas och lägsta effektiva dygnsdos användas. Patientens behov av symtomlindring bör, liksom terapivaret, utvärderas regelbundet, speciellt 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 symtomlindring, kan en ökad dos om 60 mg en gång dagligen öka effekten. Om en ökad terapeutisk fördel uteblir, skall andra behandlingsalternativ övervägas.

Reumatoid artrit

Den rekommenderade dosen är 60 mg en gång dagligen. Hos vissa patienter med otillräcklig symtomlindring kan en ökad dos till 90 mg en gång dagligen öka effekten. När patienten är kliniskt stabil, kan det vara lämpligt att titrera ned dosen till 60 mg dagligen. Om en ökad terapeutisk fördel uteblir, skall andra behandlingsalternativ övervägas.

Ankyloserande spondylit

Den rekommenderade dosen är 60 mg en gång dagligen. Hos vissa patienter med otillräcklig symtomlindring kan en ökad dos till 90 mg en gång dagligen öka effekten. När patienten är kliniskt stabil, kan det vara lämpligt att titrera ned dosen till 60 mg dagligen. Om en ökad terapeutisk fördel uteblir, skall andra behandlingsalternativ övervägas.

Akuta smärttillstånd

Vid akuta smärttillstånd bör etoricoxib endast användas under perioden med akuta symtom.

Akut giktartrit

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

Postoperativ kirurgisk tandsmärta

Den rekommenderade dosen är 90 mg en gång dagligen, begränsat till maximalt 3 dagar. Vissa patienter kan behöva annan postoperativ smärtlindring förutom Etoricoxib Sandoz under den tre dagar långa behandlingsperioden.

Doser högre än de rekommenderade för varje indikation har antingen inte visat ytterligare effekt eller inte studerats. Följaktligen:

Dosen vid artros bör ej överstiga 60 mg dagligen.

Dosen vid reumatoid artrit och ankyloserande spondylit bör ej överstiga 90 mg dagligen.

Dosen vid akut gikt bör ej överstiga 120 mg dagligen, begränsat till maximalt 8 dagars behandling.

Dosen vid postoperativ akut kirurgisk tandsmärta bör ej överstiga 90 mg dagligen, begränsat till maximalt 3 dagar.

Särskilda patientgrupper

Äldre patienter

Dosjustering är inte nödvändig hos äldre patienter. Som för andra läkemedel bör försiktighet iakttas med äldre patienter (se avsnitt 4.4).

Patienter med nedsatt leverfunktion

Hos patienter med mild leverdysfunktion (Child-Pugh skala 5-6) bör en dos om 60 mg en gång dagligen inte överskridas, oavsett indikation. Hos patienter med måttlig leverdysfunktion (Child-Pugh skala 7-9) bör dosen 30 mg *dagligen* inte överskridas, oavsett indikation.

Klinisk erfarenhet är begränsad särskilt hos patienter med måttlig leverdysfunktion och försiktighet bör iakttas. Det finns ingen klinisk erfarenhet av patienter med svår leverdysfunktion (Child-Pugh skala ≥ 10). Därför är användning kontraindicerad hos dessa patienter (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Dosjustering är inte nödvändig hos patienter med kreatininclearance ≥ 30 ml/min (se avsnitt 5.2). Användning av etoricoxib hos patienter med kreatininclearance < 30 ml/min är kontraindicerad (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Pediatrik population

Etoricoxib är kontraindicerat till barn och ungdomar under 16 år (se avsnitt 4.3).

Administreringsätt

Etoricoxib Sandoz ges peroralt och kan tas med eller utan mat. Effekten av läkemedlet kan uppnås snabbare när Etoricoxib Sandoz ges utan mat. Detta bör beaktas när snabb symtomatisk lindring behövs.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller något av hjälpämnen som anges i avsnitt 6.1.
- Aktivt ulcus eller aktiv gastrointestinal (GI) blödning.
- Patienter som, efter användning av acetylsalicylsyra eller NSAID inklusive COX-2 (cyklooxygenas-2)-hämmare, fått bronkospasm, akut rinit, näspolyper, angioödem, urtikaria eller reaktioner av allergisk typ.
- Graviditet och amning (se avsnitt 4.6 och 5.3).
- Svår leverdysfunktion (serum albumin < 25 g/l eller Child-Pugh skala ≥ 10).
- Uppskattat renalt kreatininclearance < 30 ml/min.
- Barn och ungdomar under 16 år.
- Inflammatorisk tarmsjukdom.
- Kronisk hjärtsvikt (NYHA II-IV).
- Patienter med hypertoni vars blodtryck konstant ligger över 140/90 mmHg och som ej är adekvat kontrollerat.
- Etablerad ischaemisk hjärtsjukdom, perifer kärlsjukdom och/eller cerebrovaskulär sjukdom.

4.4 Varningar och försiktighet

Gastrointestinala effekter

Övre gastrointestinala komplikationer (perforationer, ulcus eller blödningar [PUBs]), vissa med fatal utgång, har förekommit hos patienter som behandlats med etoricoxib.

Försiktighet bör iaktas vid behandling av patienter som löper stor risk att utveckla gastrointestinala komplikationer med NSAID: äldre patienter, patienter som samtidigt använder någon annan NSAID eller acetylsalicylsyra, och patienter med gastrointestinala sjukdomar såsom ulcerationer och gastrointestinala blödningar i anamnesen.

Risken för gastrointestinala biverkningar (gastrointestinala ulcerationer eller andra gastrointestinala komplikationer) ökar ytterligare när etoricoxib tas tillsammans med acetylsalicylsyra (även vid låga doser). Kliniska långtidsstudier har inte visat någon signifikant skillnad vad gäller gastrointestinal säkerhet mellan selektiva COX-2-hämmare + acetylsalicylsyra jämfört med NSAID + acetylsalicylsyra (se avsnitt 5.1).

Kardiovaskulära effekter

Kliniska studier antyder att läkemedelsklassen selektiva COX-2-hämmare kan förknippas med en risk för trombotiska händelser (framför allt hjärtinfarkt och stroke), jämfört med placebo och vissa NSAID. Då de kardiovaskulära riskerna med etoricoxib kan öka med dos och behandlingstid, bör kortast möjliga behandlingstid samt den lägsta effektiva dagliga dosen användas. Patientens behov av symtomatisk lindring samt terapisvar bör utvärderas regelbundet, speciellt 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 kan inte ersätta acetylsalicylsyra som profylax mot kardiovaskulära tromboemboliska sjukdomar, eftersom de saknar trombocytaggregationshämmande effekt. Trombocyttaggregationshämmande behandling skall därför inte avbrytas (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Renala effekter

Renala prostaglandiner kan spela en kompensatorisk roll vid upprätthållandet av renal perfusion. Därför kan användning av etoricoxib vid nedsatt renal perfusion orsaka en minskad prostaglandinbildning och sekundärt minskat renalt blodflöde, och därmed försämra njurfunktionen. Patienter som löper störst risk för detta är de med tidigare signifikant försämrad njurfunktion, inkompenenserad hjärtsvikt eller cirros. Kontroll av njurfunktionen hos dessa patienter bör övervägas.

Vätskeretention, ödem och hypertoni

I likhet med andra läkemedel som hämmar prostaglandinsyntesen, har vätskeretention, ödem och hypertension setts hos patienter som behandlats med etoricoxib. Alla icke-steroida inflammatoriska läkemedel (NSAID), inklusive etoricoxib, kan förknippas med nyttillkommen eller återkommande kroniskt hjärtsvikt. För information om dosrelaterad respons för etoricoxib, se avsnitt 5.1. Försiktighet bör iaktas vid behandling av patienter med hjärtsvikt, vänsterkammardysfunktion eller hypertoni i anamnesen, samt hos patienter med ödem av annan orsak i anamnesen. Om kliniska belägg för en försämring av tillståndet hos dessa patienter föreligger bör lämpliga åtgärder vidtas, inklusive avbrytande av behandlingen med etoricoxib.

Etoricoxib kan, speciellt vid höga doser, förknippas med mer frekvent och allvarlig hypertoni än vissa andra NSAID och selektiva COX-2-hämmare. Blodtrycket bör därför vara under kontroll före behandling med etoricoxib (se avsnitt 4.3) och övervakas särskilt noggrant under behandlingstiden. Blodtrycket bör kontrolleras inom två veckor efter påbörjad behandling och regelbundet därefter. Om en betydande ökning av blodtrycket sker bör alternativ behandling övervägas.

Hepatiska effekter

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

Patienter med symptom och/eller tecken på leverdysfunktion eller hos vilka ett onormalt leverfunktionsvärde har uppmätts bör kontrolleras. Om tecken på leverinsufficiens uppkommer eller om kvarstående onormala leverfunktionsvärden (tre gånger den övre normalgränsen) uppmätts bör etoricoxib utsättas.

Allmänt

Om patientens tillstånd försämras under pågående behandling vad gäller någon av ovan nämnda händelser, skall lämpliga åtgärder vidtas och avbrytande av behandling med etoricoxib bör övervägas. Lämplig medicinsk övervakning bör upprätthållas när etoricoxib används av äldre samt patienter med njur-, lever- eller hjärtdysfunktion.

Försiktighet bör iaktas när behandling inleds med etoricoxib till patienter med uttalad dehydrering. Det rekommenderas att rehydrera patienterna innan behandling med etoricoxib inleds.

Allvarliga hudreaktioner, i vissa fall med fatal utgång, inklusive exfoliativ dermatit, Steven-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys har rapporterats i mycket sällsynta fall i samband med användning av NSAID och vissa selektiva COX-2 hämmare under uppföljning efter lansering (se avsnitt 4.8). Risken för dessa reaktioner förefaller vara störst i början av behandlingen. Reaktionerna debuterar i de flesta fall under den första behandlingsmånaden. Allvarliga överkänslighetsreaktioner (såsom anafylaxi och angioödem) har rapporterats hos patienter som fått etoricoxib (se avsnitt 4.8). Vissa selektiva COX-2 hämmare har förknippats med en ökad risk för hudreaktioner hos patienter med läkemedelsinducerad allergi i anamnesen. Behandling med etoricoxib bör avbrytas vid första tecken på uppkomst av hudutslag, slemhinneskada eller något annat tecken på överkänslighet.

Etoricoxib kan maskera feber och andra tecken på inflammation.

Försiktighet bör iaktas vid samtidig administrering av etoricoxib och warfarin eller andra orala antikoagulantia (se avsnitt 4.5).

I likhet med andra läkemedel som hämmar COX-2 cyklooxygenas/prostaglandinsyntesen rekommenderas inte användning av etoricoxib, till kvinnor som önskar bli gravida (se avsnitt 4.6, 5.1 och 5.3).

Etoricoxib Sandoz tabletter innehåller laktos och natrium. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Perorala antikoagulantia: Hos individer stabiliserade på kronisk warfarinbehandling var tillförsel av 120 mg etoricoxib dagligen förenat med en cirka 13 %-ig ökning av protrombintiden International Normalised Ratio (INR). Därför bör patienter som får perorala antikoagulantia kontrolleras noggrant avseende protrombintiden INR, särskilt under de första dagarna då behandling med etoricoxib inleds eller dosen av etoricoxib ändras (se avsnitt 4.4).

Diuretika, ACE-hämmare och angiotensin II-receptor antagonist: NSAID kan reducera effekten av diuretika och andra blodtryckssänkande läkemedel. Hos vissa patienter med försämrad njurfunktion (t ex dehydrerade patienter eller äldre patienter med nedsatt njurfunktion) kan samtidig användning av en ACE-hämmare eller angiotensin II-receptor antagonist och medel som hämmar cyklooxygenas orsaka ytterligare försämring av njurfunktionen, möjligen även akut njursvikt, som vanligtvis är reversibel. Dessa interaktioner bör övervägas hos patienter som tar etoricoxib samtidigt med ACE-hämmare eller angiotensin II-receptor antagonist. Kombinationen ska därför ges med försiktighet, särskilt till äldre. Patienten ska vara väl hydrerad och monitorering av njurfunktionen efter insättning av samtidig behandling, samt regelbundet därefter, bör övervägas.

Acetylsalicylsyra: I en studie med friska individer, 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 med acetylsalicylsyra i doser som används för kardiiovaskulär profylax (acetylsalicylsyra i lågdos). Samtidig användning av acetylsalicylsyra i lågdos med etoricoxib kan dock resultera i en ökad frekvens av GI-ulcerationer eller andra komplikationer jämfört med etoricoxib givet ensamt. Samtidig användning av etoricoxib med acetylsalicylsyradoser över de som används vid kardiiovaskulär profylax eller med andra NSAID rekommenderas ej (se avsnitt 5.1 och 4.4).

Ciklosporin och takrolimus: Trots att denna interaktion inte har studerats med etoricoxib kan samtidig administrering med ciklosporin eller takrolimus och ett NSAID öka den nefrotoxiska effekten av ciklosporin eller takrolimus. Njurfunktionen bör övervakas när etoricoxib kombineras med något av dessa läkemedel.

Farmakokinetiska interaktioner

Effekten av etoricoxib på farmakokinetiken för andra läkemedel

Litium: NSAID minskar den renala utsöndringen av litium och ökar därmed plasmakoncentrationer av litium. Om nödvändigt, övervaka noggrant litiumnivån och justera litiumdoseringen när kombinationen används och vid utsättning av NSAID.

Metotrexat: Två studier undersökte effekterna av 60, 90 eller 120 mg etoricoxib givet en gång dagligen i sju dagar till patienter som fick metotrexatdoser om 7,5 till 20 mg en gång i veckan för reumatoid artrit. 60 och 90 mg etoricoxib hade ingen effekt på plasmakoncentrationer av metotrexat eller renalt clearance. I en studie hade 120 mg etoricoxib ingen effekt, men i den andra studien ökade 120 mg etoricoxib plasmakoncentrationerna av metotrexat med 28% och minskade renalt clearance av metotrexat med 13%. Lämplig monitorering av metotrexatrelaterad toxicitet rekommenderas när etoricoxib administreras samtidigt med metotrexat.

Perorala antikonnptionsmedel: Administrering av 60 mg etoricoxib tillsammans med ett peroralt antikonnptionsmedel innehållande 35 mikrogram etinylöstradiol och 0,5 till 1 mg noretindron i 21 dagar, ökade steady-state AUC_{0-24h} av etinylöstradiol med 37%. 120 mg etoricoxib givet tillsammans med samma perorala antikonnptionsmedel samtidigt eller med 12 timmars mellanrum, ökade steady-state AUC_{0-24h} av etinylöstradiol med 50 till 60%. Denna ökning av etinylöstradiolkoncentrationen bör övervägas vid val av ett lämpligt peroralt antikonnptionsmedel för användning tillsammans med etoricoxib. En ökad exponering av etinylestradiol kan öka incidensen av biverkningar associerade med perorala antikonnptionsmedel (t ex venösa tromboemboliska händelser hos kvinnor med risk för detta).

Hormonell substitutionsbehandling (HRT): Administrering av 120 mg etoricoxib tillsammans med hormonell substitutionsbehandling bestående av konjugerade östrogener (0,625 mg konjugerade östrogener) under 28 dagar ökade genomsnittligt steady state AUC_{0-24h} för okonjugerat östron (41%), ekvilin (76%) och 17- β -östradiol (22%). Effekten av rekommenderad dos av etoricoxib (30, 60 och 90 mg) vid långtidsbruk har ej studerats. Effekten av 120 mg etoricoxib på exponeringen (AUC_{0-24h}) för dessa östrogena beståndsdelar av konjugerade östrogener var mindre än hälften av den som sågs när konjugerade östrogener administrerades ensamt och dosen ökades från 0,625 till 1,25 mg. Den kliniska signifikansen av dessa öknningar är okänd och högre doser av konjugerade östrogener studerades ej i kombination med etoricoxib. Dessa öknningar av östrogenkoncentrationen bör övervägas vid val av post-menopausal hormonbehandling för användning tillsammans med etoricoxib eftersom ökningen i östrogenexponering kan öka risken för biverkningar som förknippas med hormonell substitutionsbehandling.

Prednison/prednisolon: I läkemedelsinteraktionsstudier hade etoricoxib ingen kliniskt betydelsefull effekt på farmakokinetiken för prednison/prednisolon.

Digoxin: 120 mg etoricoxib administrerat till friska frivilliga en gång dagligen i 10 dagar förändrade inte steady state AUC_{0-24h} i plasma för digoxin eller den renala elimineringen av digoxin. En liten ökning av digoxin C_{max} sågs (cirka 33%). Generellt är denna ökning inte betydelsefull för de flesta patienter. Patienter med hög risk för digoxintoxicitet bör dock monitoreras för 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-isoenzym

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 CYP 3A4-aktiviteten i levern utvärderat genom 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 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%-ig 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 av etoricoxib behöver höjas, har högre doser av etoricoxib än de angivna för varje indikation inte studerats kombinerat 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 föreligger för etoricoxib. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Risker hos människa 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 etoricoxib sättas ut.

Amning

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

Fertilitet

Liksom för alla läkemedelssubstanser som hämmar COX-2, rekommenderas inte användning av etoricoxib till kvinnor som önskar bli gravida.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienter som upplever yrsel, vertigo eller somnolens vid behandling med etoricoxib bör avstå från att köra bil eller handha maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

I kliniska studier var biverkningsprofilen likvärdig hos patienter med artros eller RA som behandlades med etoricoxib ett år eller längre.

I en klinisk studie vid akut giktarttrit behandlades patienter med 120 mg etoricoxib en gång dagligen i åtta dagar. Biverkningsprofilen i denna studie var generellt likvärdig med den rapporterad i de kombinerade studierna på artros, RA och kronisk ländryggsmärta.

I ett uppföljningsprogram avseende kardiovaskulär säkerhet, där sammanslagna data från tre studier med aktiv jämförelsesubstans ingår, ingick 17 412 patienter med artros eller RA som behandlats med etoricoxib (60 eller 90 mg) under ca 18 månader (medelvärde). Säkerhetsdata från detta uppföljningsprogram redovisas i avsnitt 5.1.

I kliniska studier vid akut postoperativ tandsmärta efter kirurgi, inkluderande 614 patienter behandlade med etoricoxib (90 mg eller 120 mg), var biverkningsprofilen generellt likvärdig med vad som rapporterades i de kombinerade studierna på artros, RA och kronisk ländryggsmärta.

Biverkningstabell

Följande biverkningar har rapporterats med en högre incidens än placebo i kliniska prövningar med patienter med artros, RA, kronisk ländryggsmärta eller ankyloserande spondylit, behandlade med 30 mg, 60 mg eller 90 mg upp till den rekommenderade dosen i upp till 12 veckor, i studierna som ingår i MEDAL-programmet i upp till 3½ år, i korttidsstudier vid akut smärta i upp till 7 dagar eller efter marknadsintroduktion (se Tabell 1).

Tabell 1:

Klassificering av organsystem	Biverkningar	Frekvenskategori*
<i>Infektioner och infestationer</i>	alveolar osteit	Vanliga
	gastroenterit, övre luftvägsinfektion, urinvägsinfektion	Mindre vanliga
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	anemi (främst associerad med gastrointestinal blödning), leukopeni, trombocytopeni	Mindre vanliga
<i>Immunsystemet</i>	överkänslighet ^{‡§}	Mindre vanliga
	angioödem/anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner inklusive chock [‡]	Sällsynta
<i>Metabolism och nutrition</i>	ödem/vätskeretention	Vanliga
	aptitökning eller -minskning, viktökning	Mindre vanliga
<i>Psykiska störningar</i>	ångest, depression, nedsatt mental skärpa, hallucinationer [‡]	Mindre vanliga
	förvirring [‡] , rastlöshet [‡]	Sällsynta
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	yrsel, huvudvärk	Vanliga
	förändring av smakkänsla, insomni, parestesi/hypestesi, somnolens	Mindre vanliga
<i>Ögon</i>	dimsyn, konjunktivit	Mindre vanliga
<i>Öron och balansorgan</i>	tinnitus, vertigo	Mindre vanliga

Klassificering av organsystem	Biverkningar	Frekvenskategori*
Hjärtat	palpitationer, arytm [‡]	Vanliga
	förmaksflimmer, takykardi [‡] , kronisk hjärtsvikt, ospecifika EKG-förändringar, angina pectoris [‡] , hjärtinfarkt [§]	Mindre vanliga
Blodkärl	hypertoni	Vanliga
	vallning, cerebrovaskulär händelse [§] , transitorisk ischemisk attack, hypertensiv kris [‡] , vaskulit [‡]	Mindre vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	bronkospasm [‡]	Vanliga
	hosta, dyspné, näsblödning	Mindre vanliga
Magtarmkanalen	buksmärta	Mycket vanliga
	förstoppning, flatulens, gastrit, halsbränna/sura uppstötningar, diarré, dyspepsi/epigastrisk obehagskänsla, illamående, kräkningar, esofagit, munsår	Vanliga
	bukspänning, förändrat tarmrörelsemönster, muntorrhet, gastroduodenalt sår, peptiskt sår inklusive gastrointestinal perforation och blödning, colon irritabile, pankreatit [‡]	Mindre vanliga
Lever och gallvägar	förhöjt ALAT, förhöjt ASAT	Vanliga
	hepatit [‡]	Sällsynta
	leversvikt [‡] , gulsot [‡]	Sällsynta [†]
Hud och subkutan vävnad	ekkymos	Vanliga
	ansiktsödem, pruritus, utslag, erytem [‡] , urtikaria [‡]	Mindre vanliga
	Stevens-Johnsons syndrom [‡] , toxisk epidermal nekrolys [‡] , fixt läkemedelsutslag [‡]	Sällsynta [†]
Muskuloskeletala systemet och bindväv	muskelkramp/spasm, muskuloskeletal smärta/stelhet	Mindre vanliga
Njurar och urinvägar	proteinuri, förhöjt serumkreatinin, njurinsufficiens inklusive njursvikt [‡] (se avsnitt 4.4)	Mindre vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	asteni/trötthet, influensaliknande symtom	Vanliga
	bröstsmärta	Mindre vanliga
Undersökningar	förhöjt urea i blodet, förhöjt kreatinfosfokinas, hyperkalemi, förhöjd urinsyra	Mindre vanliga
	sänkt natrium i blodet	Sällsynta

*Frekvenskategori: Definierad för varje Biverkningsterm med incidensen rapporterad i den kliniska prövningsdatabasen: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$), Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$), Mycket sällsynta ($\leq 1/10\ 000$).

[‡]Denna biverkning har identifierats under marknadsföringen. Den rapporterade frekvensen har beräknats baserat på den högsta frekvens som observerats för kliniska data polade för indikation och godkänd dos.

[†]Frekvenskategorin "Sällsynta" har definierats enligt guiden för Produktresumé (SmPC) (rev. 2, sept 2009) på grundval av en uppskattning av den övre gränsen av det 95% konfidensintervallet för 0 händelser med tanke på antalet

Klassificering av organsystem	Biverkningar	Frekvenskategori*
<p>försökspersoner behandlade med ETORICOXIB SANDOZ i analysen av Fas III data polade för dos och indikation (n=15 470).</p> <p>¶Överkänslighet inkluderar termerna ”allergi”, ”läkemedelsallergi”, ”läkemedelsöverkänslighet”, ”överkänslighet”, ”överkänslighet NOS”, ”överkänslighetsreaktion” och ”ospecifik allergi”.</p> <p>§ I analyser av placebokontrollerade- och aktivt kontrollerade kliniska långtidsstudier har selektiva COX-2 hämmare förknippats med en ökad risk för allvarliga arteriella trombotiska händelser, inklusive hjärtinfarkt och stroke. Den absoluta riskökningen för sådana händelser överstiger troligen inte 1% per år enligt tillgängliga data (mindre vanlig).</p>		

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 Överdoser

Administrering av engångsdoser av etoricoxib upp till 500 mg och multipla doser upp till 150 mg/dag i 21 dagar i kliniska studier resulterade inte i signifikant toxicitet. Akut överdosering med etoricoxib har rapporterats, däremot rapporterades inte biverkningar i flertalet av fallen. De vanligast uppträdande biverkningarna överensstämde med säkerhetsprofilen för etoricoxib (t ex gastrointestinala och kardiorenala händelser).

Vid överdosering vidtas gängse understödande åtgärder, exempelvis att avlägsna icke absorberat material från det gastrointestinala systemet, vidta klinisk övervakning samt, om nödvändigt, inleda symtomatisk behandling.

Etoricoxib är inte dialyserbart via hemodialys. Det är okänt om etoricoxib är dialyserbart via peritonealdialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiinflammatoriska och antireumatiska medel, icke-steroida medel, coxiber. ATC-kod: MO1AH05

Verkningsmekanism

Etoricoxib är en peroral 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 giktartrit 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.

I EDGE och EDGE II studierna jämfördes den gastrointestinala tolerabiliteten för etoricoxib och diklofenak. I 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). I 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.

Sammantagen säkerhet:

Det förelåg ingen signifikant skillnad mellan etoricoxib och diklofenak med avseende på frekvensen trombotiska kardiovaskulära händelser. Kardioresnala 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 (sammantaget MEDAL-program)			
	Etoricoxib (N=16819) 25836 Patientår	Diklofenak (N=16483) 24766 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)

Tabell 2: Frekvenser av säkerställda trombotiska kardiovaskulära händelser (sammantaget MEDAL-program)			
	Etoricoxib (N=16819) 25836 Patientår	Diklofenak (N=16483) 24766 Patientår	Jämförelse mellan behandlingarna
	Frekvens[†] (95% KI)	Frekvens[†] (95% KI)	Relativ risk (95% KI)
[†] Händelser per 100 patientår; KI=konfidensintervall N=totalt antal patienter som inkluderats per protokoll population; Per protokoll: alla händelser under behandling i studien eller inom 14 dagar efter utsättning (utom patienter som tog <75% av studieläkemedlet eller tog NSAID som inte ingick i studien >10% av tiden). Intent to treat: alla säkerställda händelser fram till slutet av studien (även patienter som kan ha fått icke-studierelaterad behandling efter utsättning av studieläkemedel). Totalt antal randomiserade patienter; n=17412 för etoricoxib och 17289 för diklofenak.			

Kardiovaskulär mortalitet, såväl som sammantagen 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 från EDGE och EDGE II var i överensstämmelse 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 NSAIDs. 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 prövningar 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'-karboxylsyra-derivatet 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.

Elimination

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 njursufficiens 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.).

Pediatrik population: 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 ungarernas kroppsvikt.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kärna:

Vattenfritt kalciumvätefosfat
Mikrokristallin cellulosa
Povidon K29-32
Magnesiumstearat
Kroskarmellosnatrium

Tablettdragering:

Hypromellos
Laktosmonohydrat
Titandioxid (E171)
Triacetin

Tabletterna à 30, 60 och 120 mg innehåller även indigokarmin (E132) och gul järnoxid (E172).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda anvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

De filmdragerade tablettorna är förpackade i OPA/Aluminium/PVC/aluminiumblister eller HDPE-burkar med barnskyddande skruvlock av polypropen innehållande torkmedel (silica gel).

Förpackningsstorlekar:

30 mg, 60 mg

Blisterförpackningar

Förpackningsstorlekar: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 filmdragerade tabletter.

Burkar

Förpackningsstorlekar: 5, 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 filmdragerade tabletter.

90 mg, 120 mg

Blisterförpackningar och burkar

Förpackningsstorlekar: 5, 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 Köpenhamn S

Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

30 mg: 49816

60 mg: 49817

90 mg: 49818

120 mg: 49819

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2015-05-07

Datum för den senaste förnyelsen: 2020-03-15

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-03-06