

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 30, 60, 90 eller 120 mg etorikoksib.

Hjelpestoffer med kjent effekt

30 mg: Hver filmdrasjerte tablett inneholder 0,53 mg laktose (som monohydrat)
60 mg: Hver filmdrasjerte tablett inneholder 1,06 mg laktose (som monohydrat)
90 mg: Hver filmdrasjerte tablett inneholder 1,60 mg laktose (som monohydrat)
120 mg: Hver filmdrasjerte tablett inneholder 2,13 mg laktose (som monohydrat)

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

30 mg: Blågrønne, runde, bikonvekse filmdrasjerte tabletter med en diameter på 5,0 mm.
60 mg: Mørkgrønne, runde, bikonvekse filmdrasjerte tabletter med en diameter på 6,5 mm.
90 mg: Hvite, runde, bikonvekse filmdrasjerte tabletter med en diameter på 7,5 mm.
120 mg: Lysgrønne, runde, bikonvekse filmdrasjerte tabletter med en diameter på 8,5 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Etoricoxib Sandoz er indisert hos voksne og ungdom fra 16 år og eldre til symptomatisk behandling av artrose (OA), revmatoid artritt (RA), Bekhterevs sykdom samt ved smerte og tegn på inflammasjon assosiert med akutt urinsyregikt.

Etoricoxib Sandoz er indisert hos voksne og ungdom fra 16 år og eldre til korttidsbehandling av moderate smerter i forbindelse med tannkirurgi.

Beslutningen om å forskrive en selektiv COX-2-hemmer skal bygge på en vurdering av samlet risiko hos den enkelte pasient (se pkt. 4.3 og 4.4).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Fordi kardiovaskulær risiko ved bruk av etorikoksib kan øke med dose og behandlingsvarighet, skal kortest mulig behandlingsvarighet og laveste effektive døgndose benyttes. Pasientens behov for symptomlindring og effekten av behandlingen skal revurderes jevnlig, spesielt hos pasienter med artrose (se pkt. 4.3, 4.4, 4.8 og 5.1).

Artrose

Anbefalt dose er 30 mg én gang daglig. Hos noen pasienter hvor dette ikke gir tilstrekkelig symptomlindring,

kan en økning av dosen til 60 mg én gang daglig øke effekten. Ved fravær av økt terapeutisk effekt, bør andre behandlingsalternativer vurderes.

Revmatoid artritt

Anbefalt dose er 60 mg én gang daglig. Hos noen pasienter hvor dette ikke gir tilstrekkelig symptomlindring, kan en økning av dosen til 90 mg én gang daglig øke effekten. Så snart pasienten er klinisk stabilisert kan nedtitrering til 60 mg én gang daglig være hensiktsmessig. Ved fravær av økt terapeutisk effekt, bør andre behandlingsalternativer vurderes.

Bekhterevs sykdom

Anbefalt dose er 60 mg én gang daglig. Hos noen pasienter hvor dette ikke gir tilstrekkelig symptomlindring, kan en økning av dosen til 90 mg én gang daglig øke effekten. Så snart pasienten er klinisk stabilisert kan nedtitrering til 60 mg én gang daglig være hensiktsmessig. Ved fravær av økt terapeutisk effekt, bør andre behandlingsalternativer vurderes.

Akutte smertetilstander

Ved akutte smertetilstander bør etorikoksib kun brukes i perioder med akutte symptomer.

Akutt urinsyregikt

Anbefalt dose er 120 mg én gang daglig. I kliniske studier ble etorikoksib gitt i 8 dager ved akutt urinsyregikt.

Smerter etter tannkirurgi

Anbefalt dose er 90 mg én gang daglig, i maksimalt 3 dager. Enkelte pasienter kan trenge annen behandling med postoperativ smertelindring i tillegg til Arcoxia under behandlingsperioden på 3 dager

Høyere doser enn det som er anbefalt for hver enkelt indikasjon, har enten ikke gitt tilleggseffekt eller er ikke studert. Derfor:

Dosen ved artrose skal ikke overskride 60 mg daglig.

Dosen ved revmatoid artritt og Bekhterevs sykdom skal ikke overskride 90 mg daglig.

Dosen ved akutt urinsyregikt skal ikke overskride 120 mg daglig, begrenset til maksimum 8 dagers behandling.

Dosen ved akutte smerter etter tannkirurgi skal ikke overskride 90 mg daglig, begrenset til maksimum 3 dagers behandling.

Spesielle populasjoner

Eldre pasienter

Ingen dosejustering er nødvendig for eldre pasienter. Forsiktighet bør utvises ved bruk av legemidler hos eldre pasienter (se pkt. 4.4).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score 5–6) bør ikke dosen på 60 mg én gang daglig overstiges, uavhengig av indikasjon. Hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score 7–9) bør ikke dosen på 30 mg én gang daglig overstiges, uavhengig av indikasjon.

Klinisk erfaring er begrenset, spesielt hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon, og forsiktighet bør utvises. Det finnes ingen klinisk erfaring hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score ≥ 10). Derfor er etorikoksib kontraindisert hos disse pasientene (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med kreatininclearance ≥ 30 ml/min (se pkt. 5.2). Bruk av

etorikoksib hos pasienter med kreatininclearance < 30 ml/min er kontraindisert (se pkt. 4.3 og 4.4).

Pediatrisk populasjon

Etorikoksib er kontraindisert hos barn og ungdom under 16 år (se pkt. 4.3).

Administrasjonsmåte

Etoricoxib Sandoz gis oralt og kan tas med eller uten mat. Effekten av legemidlet kan inntre raskere hvis Etoricoxib Sandoz tas uten mat. Når rask symptomatisk behandling er nødvendig bør dette tas hensyn til.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene (listet opp i pkt. 6.1).
- Aktivt magesår eller aktiv gastrointestinal (GI) blødning.
- Pasienter som, etter å ha tatt acetylsalicylsyre eller NSAIDs inklusive COX-2 (cyklooksygenase-2)-hemmere, får bronkospasme, akutt rhinitt, nasale polypper, angionevrotisk ødem, urtikaria eller allergilignende reaksjoner.
- Graviditet og amming (se pkt. 4.6 og 5.3).
- Alvorlig leverdysfunksjon (serumalbumin < 25 g/liter eller Child-Pugh score $\geq$ 10).
- Beregnet kreatininclearance < 30 ml/min.
- Barn og ungdom under 16 år.
- Inflammatorisk tarmsykdom.
- Kongestiv hjertesvikt (NYHA II-IV).
- Pasienter med hypertensjon hvor blodtrykket er vedvarende forhøyet over 140/90 mmHg og ikke er tilfredsstillende kontrollert.
- Etablert iskemisk hjertesykdom, perifer arteriesykdom og/eller cerebrovaskulær sykdom.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Gastrointestinale effekter

Det har forekommet komplikasjoner [perforasjoner, sår eller blødninger (PUBs)] i øvre gastrointestinal-traktus, noen med fatalt resultat, hos pasienter behandlet med etorikoksib.

Det anbefales å utvise forsiktighet ved behandling av pasienter med økt risiko for å utvikle gastrointestinale komplikasjoner ved bruk av NSAIDs. Dette gjelder eldre, pasienter som samtidig bruker et annet NSAID eller acetylsalicylsyre, eller pasienter med en tidligere gastrointestinal sykdom, slik som sårdannelse eller GI-blødning.

Det er en ytterligere økt risiko for gastrointestinale bivirkninger (gastrointestinal sårdannelse eller andre gastrointestinale komplikasjoner), når etorikoksib brukes samtidig med acetylsalicylsyre (selv ved lave doser). En signifikant forskjell i gastrointestinal sikkerhet mellom selektive COX-2-hemmere + acetylsalicylsyre og NSAIDs + acetylsalicylsyre er ikke vist i langtidsstudier (se pkt. 5.1).

Kardiovaskulære effekter

Kliniske studier antyder at legemiddelgruppen selektive COX-2-hemmere kan være assosiert med en risiko

for trombotiske hendelser (spesielt hjerteinfarkt og slag) i forhold til placebo og noen NSAIDs. Fordi kardiovaskulær risiko ved bruk av etorikoksib kan øke med dose og behandlingsvarighet, skal kortest mulig behandlingsvarighet og laveste effektive døgndose benyttes. Pasientens behov for symptomlindring og effekten av behandlingen skal revurderes jevnlig, spesielt hos pasienter med artrose (se pkt. 4.2, 4.3, 4.8 og 5.1).

Pasienter med vesentlige risikofaktorer for kardiovaskulære hendelser (f.eks. hypertensjon, hyperlipidemi, diabetes mellitus, røyking) skal kun behandles med etorikoksib etter nøye vurdering (se pkt. 5.1).

Selektive COX-2-hemmere kan ikke erstatte acetylsalisylsyre til profylakse mot kardiovaskulære tromboemboliske sykdommer på grunn av deres manglende platehemmende effekt. Platehemmende behandling skal derfor ikke avsluttes (se pkt. 4.5 og 5.1).

Renale effekter

Renale prostaglandiner kan spille en kompensatorisk rolle i opprettholdelsen av renal perfusjon. Hos pasienter med nedsatt renal perfusjon kan derfor administrasjon av etorikoksib redusere prostaglandindannelsen og sekundært renal blodgjennomstrømming, og dermed nedsette nyrefunksjonen. Pasienter som tidligere har hatt signifikant nedsatt nyrefunksjon, ukompensert hjertesvikt eller cirrhose er spesielt utsatt. Derfor bør det vurderes om nyrefunksjonen hos disse pasientene skal monitoreres.

Væskeretensjon, ødem og hypertensjon

Som for andre legemidler som hemmer prostaglandinsyntesen, har væskeretensjon, ødem og hypertensjon har blitt observert hos pasienter som bruker etorikoksib. Alle ikke-steroidale antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs), inkludert etorikoksib, kan bli forbundet med nyutviklet eller tilbakefall av kongestiv hjertesvikt. For informasjon angående doserelatert respons for etorikoksib se pkt. 5.1. Det bør utvises forsiktighet hos pasienter med tidligere hjertesvikt, venstre ventrikkeldysfunksjon eller hypertensjon, og hos pasienter som har hatt ødem av annen årsak. Dersom det foreligger kliniske bevis på forverret tilstand hos disse pasientene, bør det settes i gang hensiktsmessige tiltak, inkludert seponering av etorikoksibbehandling.

Etorikoksib kan være assosiert med hyppigere og mer alvorlig hypertensjon enn andre NSAIDs og selektive COX-2-hemmere, spesielt ved høye doser. Derfor bør hypertensjon kontrolleres før behandling med etorikoksib (se pkt. 4.3) og spesiell oppmerksomhet må rettes mot monitorering av blodtrykket i løpet av behandlingen med etorikoksib. Blodtrykket bør kontrolleres innen to uker etter oppstart av behandlingen og deretter følges opp regelmessig. Hvis blodtrykket øker vesentlig, skal alternativ behandling vurderes.

Hepatiske effekter

Økning i alaninaminotransferase (ALAT) og/eller aspartataminotransferase (ASAT) (ca. tre eller flere ganger høyere enn øvre normalgrense) er rapportert hos cirka 1 % av pasientene som har deltatt i kliniske studier og blitt behandlet med etorikoksib 30, 60 og 90 mg daglig i opptil et år.

Alle pasienter med symptomer og/eller tegn som tyder på nedsatt leverfunksjon, eller som har avgitt en unormal leverfunksjonsprøve, bør monitoreres. Dersom tegn på nedsatt leverfunksjon forekommer eller det oppdages vedvarende unormale leverfunksjonsverdier (tre ganger øvre normalgrense), bør behandlingen med etorikoksib seponeres.

Generelt

Dersom pasienten blir verre under behandlingen med tanke på noen av organsystemfunksjonene beskrevet ovenfor, må nødvendige tiltak iverksettes, og seponering av behandlingen med etorikoksib skal vurderes. Hensiktsmessig medisinsk tilsyn bør opprettholdes når etorikoksib brukes av eldre og pasienter med nedsatt nyre-, lever- eller hjertefunksjon.

Det bør utvises forsiktighet når pasienter som er dehydrert starter behandling med etorikoksib. Det anbefales å rehydrere pasienter før behandling med etorikoksib startes.

Det har svært sjelden blitt rapportert om alvorlige hudreaksjoner, noen av dem fatale, inkludert eksfoliativ dermatitt, Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse i sammenheng med bruk av NSAIDs og noen selektive COX-2 hemmere etter markedsføring (se pkt. 4.8). Pasientene synes å ha høyest risiko for å oppleve disse reaksjonene tidlig i behandlingsperioden; de fleste tilfellene oppstår i løpet av den første behandlingsmåned. Alvorlige hypersensitivitets-reaksjoner (som anafylakse og angioødem) har blitt rapportert hos pasienter som har fått etorikoksib (se pkt. 4.8). Noen selektive COX-2 hemmere har blitt forbundet med økt risiko for hudreaksjoner hos pasienter med tidligere legemiddelallergi. Etorikoksib skal seponeres ved første tegn til utslett, mukosale lesjoner eller andre tegn på overfølsomhet. Etorikoksib kan maskere feber og andre tegn på inflammasjon.

Forsiktighet bør utvises når etorikoksib gis sammen med warfarin eller andre orale antikoagulantia (se pkt. 4.5).

Som for andre legemidler som hemmer cyklooksygenase/prostaglandin-syntesen, anbefales ikke bruk av etorikoksib hos kvinner som prøver å bli gravide (se pkt. 4.6, 5.1 og 5.3).

Etoricoxib Sandoz tabletter inneholder laktose og natrium. Pasienter med sjeldne, arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet .

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver filmdrasjerte tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakodynamiske interaksjoner

Orale antikoagulasjonsmidler: Hos pasienter som var stabilisert på langvarig warfarinbehandling, resulterte administrering av 120 mg etorikoksib daglig i ca. 13 % økning i protrombintid (International Normalized Ratio, INR). Derfor bør protrombintiden INR følges nøye opp hos pasienter som bruker orale antikoagulasjonsmidler, spesielt i de første dagene etter oppstart med etorikoksib eller dersom etorikoksibdosen endres (se pkt. 4.4).

Diuretika, ACE-hemmere og angiotensin II antagonist: NSAIDs kan redusere effekten av diuretika og andre antihypertensive legemidler. Hos enkelte pasienter med nedsatt nyrefunksjon (f.eks. dehydrerte pasienter eller eldre pasienter med nedsatt nyrefunksjon) kan samtidig administrasjon av en ACE-hemmer eller angiotensin II antagonist og legemidler som hemmer cyklooksygenase medføre ytterligere forverring av nyrefunksjonen, inkludert mulig akutt nyresvikt, som vanligvis er reversibel. Disse interaksjonene bør tas i betraktning hos pasienter som behandles med etorikoksib og ACE- hemmere eller angiotensin II antagonist samtidig. Derfor bør kombinasjonen brukes med forsiktighet, spesielt hos eldre. Pasientene bør være adekvat hydrert og monitorering av nyrefunksjonen bør vurderes ved start av samtidig behandling og deretter periodisk.

Acetylsalisylsyre: I en studie av friske frivillige ved steady-state, hadde en dose på 120 mg etorikoksib daglig ingen påvirkning på den platehemmende effekten av acetylsalisylsyre (81 mg én gang daglig). Etorikoksib kan brukes samtidig med acetylsalisylsyre når det gis i doser som brukes ved kardiovaskulær profylakse (acetylsalisylsyre i lave doser). Når acetylsalisylsyre i lave doser gis samtidig med etorikoksib kan det imidlertid medføre økt hyppighet av GI-sårdannelse eller andre komplikasjoner sammenlignet med bruk av etorikoksib alene. Samtidig administrasjon av etorikoksib og acetylsalisylsyre -doser som er høyere enn de som gis ved kardiovaskulær profylakse eller med andre NSAIDs, anbefales ikke (se pkt. 5.1 og 4.4).

Ciklosporin og takrolimus: Selv om denne interaksjonen ikke er studert med etorikoksib, kan samtidig bruk av ciklosporin eller takrolimus med enhver NSAID øke den nefrotoksiske effekten av ciklosporin eller takrolimus. Nyrefunksjonen bør overvåkes når etorikoksib og noen av disse legemidlene brukes samtidig.

Farmakokinetiske interaksjoner

Effekten av etorikoksib på farmakokinetikken til andre legemidler

Litium: NSAIDs reduserer utskillelsen av litium fra nyrene og øker derfor plasmanivået av litium. Hvis nødvendig, overvåk konsentrasjonen av litium i blodet nøye, og juster litiumdosen når kombinasjonen tas og når NSAID seponeres.

Metotreksat: To studier undersøkte effekten av etorikoksib 60, 90 eller 120 mg gitt én gang daglig i sju dager hos pasienter som fikk doser på 7,5–20 mg metotreksat én gang i uken mot revmatoid artritt. Etorikoksibdoser på 60 og 90 mg hadde ingen effekt på plasmakonsentrasjoner av metotreksat eller renal clearance. I én studie hadde ikke 120 mg etorikoksib noen påvirkning, men i den andre studien førte 120 mg etorikoksib til 28 % økning i plasmakonsentrasjon av metotreksat og 13 % reduksjon i renal clearance av metotreksat. Adekvat monitorering med hensyn på metotreksatrelatert toksisitet er anbefalt når etorikoksib gis samtidig med metotreksat.

Orale antikonsepsjonsmidler: Etorikoksib 60 mg gitt samtidig med et oralt prevensjonsmiddel som inneholder 35 mikrogram etinyløstradiol og 0,5–1 mg noretindron i 21 dager viste en økning i steady-state $AUC_{0-24\text{timer}}$ for etinyløstradiol på 37 %. Etorikoksib 120 mg gitt med det samme orale antikonsepsjonsmiddelet samtidig eller med 12 timers mellomrom, viste en økning i steady-state $AUC_{0-24\text{timer}}$ for etinyløstradiol på 50–60 %. Det bør tas hensyn til denne økningen i etinyløstradiolkonsentrasjon når man skal velge et oralt antikonsepsjonsmiddel ved samtidig bruk av etorikoksib. En økning i etinyløstradioleksponering kan øke forekomsten av bivirkninger forbundet med orale antikonsepsjonsmidler (f.eks. tilfeller av venetrombose hos kvinner i risikogruppen).

Hormonsubstitusjonsbehandling (HRT): Administrasjon av 120 mg etorikoksib i 28 dager sammen med et HRT som inneholder konjugert østrogen (0,625 mg konjugerte østrogener) økte den gjennomsnittlige steady-state $AUC_{0-24\text{timer}}$ for ukonjugert østron (41 %), equilin (76 %) og 17- β - østradiol (22 %). Effekten av anbefalte doser ved langtidsbehandling for etorikoksib (30, 60 og 90 mg) er ikke studert. Effekten av 120 mg etorikoksib på eksponeringen ($AUC_{0-24\text{timer}}$) for disse østrogenkomponentene i konjugerte østrogener var mindre enn halyparten av effekten observert når konjugert østrogen ble administrert alene, og dosen ble økt fra 0,625 til 1,25 mg. Den kliniske signifikansen av disse økningene er ikke kjent, og høyere doser av konjugert østrogen er ikke studert i kombinasjon med etorikoksib. Det bør tas hensyn til denne økningen i østrogenkonsentrasjonen, når man velger hormoner ved behandling av menopausen ved samtidig bruk av etorikoksib, da økningen i eksponering av østrogen kan øke risikoen for bivirkninger forbundet med HRT.

Prednison/prednisolon: I medikamentelle interaksjonsstudier har ikke etorikoksib vist noen klinisk relevante effekter på farmakokinetikken til prednison/prednisolon.

Digoksin: Etorikoksib 120 mg gitt til friske frivillige én gang daglig i 10 dager endret ikke steady-state plasma $AUC_{0-24\text{timer}}$ eller renal eliminasjon av digoksin. Det var en økning i digoksin C_{max} (ca. 33 %). Denne økningen er vanligvis uten betydning for de fleste pasienter. Pasienter med høy risiko for digoksintoksisitet bør imidlertid monitoreres for dette når etorikoksib og digoksin gis samtidig.

Effekten av etorikoksib på legemidler metabolisert av sulfotransferaser

Etorikoksib er en hemmer av human sulfotransferaseaktivitet, særlig SULT1E1, og har vist å øke serumkonsentrasjonen av etinyløstradiol. Da kjennskapet til effekten av flere sulfotransferaser for tiden er begrenset og de kliniske konsekvensene for mange legemidler fremdeles undersøkes, er det klokt å utøve forsiktighet når etorikoksib gis sammen med andre legemidler som primært metaboliseres av humane sulfotransferaser (f.eks. oral salbutamol og minoksidil).

Effekten av etorikoksib på legemidler metabolisert av CYP-isoenzymer

Basert på *in vitro* studier er det ikke forventet at etorikoksib vil hemme cytokrom P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eller 3A4. I en studie hos friske frivillige ble det, ved hjelp av en erytromycin pustetest, påvist at daglig administrasjon av 120 mg etorikoksib ikke endret hepatisk CYP3A4-aktivitet.

Effekten av andre legemidler på farmakokinetikken til etorikoksib

Etorikoksib metaboliseres hovedsakelig via CYP-enzymene. CYP3A4 synes å medvirke i metabolismen av etorikoksib *in vivo*. *In vitro* studier indikerer at CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 og CYP2C19 også kan katalysere hovedmetabolismeveien, men deres kvantitative roller er ikke undersøkt *in vivo*.

Ketokonazol: Ketokonazol, en potent hemmer av CYP3A4, dosert med 400 mg én gang daglig i 11 dager til friske frivillige, hadde ingen klinisk relevant effekt på enkeltdose-farmakokinetikken til 60 mg etorikoksib (43 % økning av AUC).

Vorikonazol og mikonazol: Når enten oral vorikonazol eller topikal mikonazol oralgel, sterke CYP3A4-hemmere, ble gitt sammen med etorikoksib ga det en liten økning i eksponering for etorikoksib, men det er ikke vurdert å være klinisk relevant basert på publiserte data.

Rifampicin: Når etorikoksib ble gitt sammen med rifampicin, en potent induktor av CYP-enzymene, ble plasmakonsentrasjonen av etorikoksib redusert med 65 %. Denne interaksjonen kan resultere i tilbakefall av symptomer når etorikoksib og rifampicin gis samtidig. Selv om denne informasjonen kan tilsi bruk av høyere dose av etorikoksib er dette ikke anbefalt grunnet manglende studier av høyere doser enn anbefalt for hver indikasjon i kombinasjon med rifampicin (se pkt. 4.2).

Antacida: Antacida har ingen klinisk relevant virkning på farmakokinetikken til etorikoksib.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Ingen kliniske data er tilgjengelig ved bruk av etorikoksib hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Mulig risiko under graviditet hos mennesker er ukjent. Som for andre legemidler som hemmer prostaglandinsyntesen, kan etorikoksib føre til nedsatt rieaktivitet og prematur lukking av ductus arteriosus i løpet av siste trimester. Etorikoksib er kontraindisert under graviditet (se pkt. 4.3). Behandling med etorikoksib skal avsluttes ved graviditet.

Amming

Det er ikke kjent om etorikoksib utskilles i morsmelken hos mennesker. Etorikoksib skilles ut i melken hos diegivende rotter. Kvinner som bruker etorikoksib skal ikke amme (se pkt. 4.3 og 5.3).

Fertilitet

Som for andre legemidler som hemmer COX-2, anbefales ikke etorikoksib til kvinner som planlegger å bli gravide.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Pasienter som opplever svimmelhet, vertigo eller søvnighet når de bruker etorikoksib, bør ikke kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten til etorikoksib ble evaluert hos 9295 personer i kliniske studier, inkludert 6757 pasienter med artrose (OA), revmatoid artritt (RA), kroniske smerter i korsryggen eller Bekhterevs sykdom (ca. 600 pasienter med OA eller RA ble behandlet i ett år eller lenger).

I kliniske studier var bivirkningsprofilen tilsvarende for OA- og RA-pasienter, som ble behandlet med etorikoksib i ett år eller lenger.

I en klinisk studie hos pasienter med akutt urinsyregikt ble pasientene behandlet med 120 mg etorikoksib én gang daglig i åtte dager. Bivirkningsprofilen i denne studien var generelt lik den som ble rapportert i de kombinerte studiene for pasienter med OA, RA og kroniske smerter i korsryggen.

I et endepunktsstudieprogram designet for å evaluere kardiovaskulær sikkerhet, ble data fra tre studier med aktivt sammenligningspreparat slått sammen, og 17 412 pasienter med OA eller RA ble behandlet med etorikoksib (60 mg eller 90 mg) i gjennomsnittlig 18 måneder. Sikkerhetsdataene og detaljene fra dette studieprogrammet er presentert under pkt. 5.1.

I kliniske studier som inkluderte 614 pasienter med akutte postoperative tann smerter etter kirurgi og som ble behandlet med etorikoksib (90 mg eller 120 mg), var bivirkningsprofilen generelt lik den som er rapportert i de kombinerte studiene for OA, RA og kroniske smerter i korsryggen.

Bivirkninger i tabellform

Følgende bivirkninger er rapportert med en hyppighet større enn placebo i kliniske studier hos pasienter med OA, RA, kroniske smerter i korsryggen eller Bekhterevs sykdom behandlet med etorikoksib 30 mg, 60 mg eller 90 mg opptil anbefalt dose i opptil 12 uker; i MEDAL-studieprogrammet i opptil 3 ½ år, i korttidsstudier ved akutte smerter i opptil 7 dager; eller ved bruk etter markedsføring (se tabell 1):

Tabell 1

Organklasse	Bivirkninger	Frekvenskategori*
<i>Infeksiøse og parasittære sykdommer</i>	alveolær osteitt	Vanlige
	gastroenteritt, infeksjon i de øvre luftveier, urinveisinfeksjon	Mindre vanlige
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	anemi (primært assosiert med gastrointestinal blødning), leukopeni, trombocytopeni	Mindre vanlige
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	overfølsomhetsreaksjoner [†] [§]	Mindre vanlige
	angioødem/anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner inkludert sjokk [‡]	Sjeldne
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>	ødem/væskeretensjon	Vanlige
	økt eller nedsatt appetitt, vektøkning	Mindre vanlige
<i>Psykiatriske lidelser</i>	angst, depresjon, nedsatt mental klarhet/årvåkenhet, hallusinasjoner [‡]	Mindre vanlige
	forvirring [‡] , rastløshet [‡]	Sjeldne
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	svimmelhet, hodepine	Vanlige
	smaksforandring, insomni, parestesi/hypestesi, søvnighet	Mindre vanlige
<i>Øyesykdommer</i>	tåkesyn, konjunktivitt	Mindre vanlige
<i>Sykdommer i øre- og labyrint</i>	tinnitus, vertigo	Mindre vanlige
<i>Hjertesykdommer</i>	palpitasjoner, arytmi [‡]	Vanlige

	atrieflimmer, takykardi [‡] , kongestiv hjertesvikt, uspesifikke EKG-forandringer, angina pectoris, hjerteinfarkt [§]	Mindre vanlige
Karsykdommer	hypertensjon	Vanlige
	rødme, cerebrovaskulær hendelse [§] , transitorisk iskemisk angrep (TIA), hypertensiv krise [‡] , vaskulitt [‡]	Mindre vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	bronkospasmer [‡]	Vanlige
	hoste, dyspné, neseblødning	Mindre vanlige
Gastrointestinale sykdommer	abdominalsmerter	Svært vanlige
	forstoppelse, flatulens, gastritt, halsbrann/syrerefluks, diaré, dyspepsi/epigastrisk ubehag, kvalme, oppkast, øsofagitt, sår i munnen	Vanlige
	oppblåst abdomen, endret tarmbevegelsesmønster, tørr munn, gastroduodenalt sår, peptisk sår inkludert gastrointestinal perforasjon og blødning, irritabel tarmsyndrom, pankreatitt [‡]	Mindre vanlige
Sykdommer i lever og galleveier	økninger i ALAT og ASAT	Vanlige
	hepatitt [‡]	Sjeldne
	leversvikt [‡] , gulsott [‡]	Sjeldne [†]
Hud- og underhudssykdommer	ekchymose	Vanlige
	ansiktsødem, kløe, utslett, erytem [‡] , urtikaria [‡]	Mindre vanlige
	Stevens-Johnsons syndrom [‡] , toksisk epidermal nekrolyse [‡] , fast lokalisert hudlesjon (fixed drug eruption) [‡]	Sjeldne [†]
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	muskelkramper/-spasmer, smerter/stivhet i muskel/skjelett	Mindre vanlige
Sykdommer i nyre- og urinveier	proteinuri, økt serumkreatinin, nyresvikt/nedsatt nyrefunksjon [‡] (se pkt. 4.4)	Mindre vanlige

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	asteni/fatigue, influensalignende sykdom	Vanlige
	smerter i brystet	Mindre vanlige
Undersøkelser	forhøyede nivåer av BUN (blod-urea-nitrogen), økning av kreatininfosfokinase, hyperkalemi, økning av urinsyre	Mindre vanlige
	reduksjon av natrium i blodet	Sjeldne
*Frekvenskategori: Definert for hver bivirkning rapportert i databasen for kliniske studier: Svært vanlige ($\geq 1/10$), Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). ‡ Denne bivirkningen ble identifisert gjennom bivirknings-overvåking etter markedsføring. Rapporterte frekvenser er blitt estimert basert på den høyeste frekvensen observert gjennom kliniske data samlet på indikasjon og godkjent dose. † Frekvenskategorien "Sjeldne" ble definert i henhold til SmPC-guidance (rev. 2, Sept 2009) basert på en estimering av øvre grense av 95% konfidensintervall for 0 hendelser gitt antall pasienter behandlet med Etoricoxib Sandoz i analysen av fase-III- data samlet etter dose og indikasjon (n=15 470). § Hypersensitivitet inkluderer begrepene "allergi", "legemiddelallergi", "legemiddelhypersensitivitet", "hypersensitivitet", "hypersensitivitet NOS", "hypersensitivitetsreaksjon" og "ikke-spesifikk allergi". § Basert på analyser av langtids- placebo- og aktive kontrollerte kliniske studier, har selektive COX-2-hemmere vært assosiert med en økt risiko for alvorlige trombotiske arterielle hendelser, inkludert hjerteinfarkt og slag. Den absolutte risikoen for slike hendelser er sannsynligvis mindre enn 1 % per år basert på eksisterende data (mindre vanlige).		

Følgende alvorlige bivirkninger er rapportert i forbindelse med bruk av NSAIDs og kan ikke utelukkes for etorikoksib: nefrotoksisitet inkludert interstitiell nefritt og nefrotisk syndrom.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens Legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

I kliniske studier er det gitt enkeltdoser opptil 500 mg etorikoksib og flerdoser opptil 150 mg/dag i 21 dager uten signifikante symptomer på toksisitet. Det har blitt rapportert om akutte overdoser av etorikoksib, selv om det i de fleste tilfellene ikke ble rapportert bivirkninger. De vanligste bivirkningene var i samsvar med sikkerhetsprofilen for etorikoksib (f.eks. gastrointestinale hendelser, kardiorenale hendelser).

Ved overdose igangsettes vanlige støttetiltak, f.eks. fjerning av uabsorbert materiale fra fordøyelseskanalen, klinisk overvåking og igangsetting av symptomatisk behandling dersom nødvendig.

Etorikoksib kan ikke dialyseres ved hemodialyse. Det er ukjent om etorikoksib kan dialyseres ved peritoneal dialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiinflammatoriske og antirevmatiske midler, ikke-steroider, koksiber
ATC-kode: M01A H05

Virkningsmekanisme

Etorikoksib er en oral, selektiv cyklooksygenase-2 (COX-2)-hemmer innenfor det kliniske doseringsområdet.

Gjennomgående i flere kliniske farmakologistudier, ga etorikoksib doseavhengig hemming av COX-2 uten hemming av COX-1 ved doser opptil 150 mg daglig. Etorikoksib hemmet ikke prostaglandinsyntesen i magesekken og hadde ingen effekt på blodplatefunksjonen.

Cyklooksygenase er ansvarlig for dannelsen av prostaglandiner. To isoformer, COX-1 og COX-2, er identifisert. COX-2 er den isoformen av enzymet som lar seg indusere av pro-inflammatoriske stimuli og antas primært å være ansvarlig for syntesen av prostanoide mediatorer for smerte, inflammasjon og feber. COX-2 er også involvert i eggøsning, implantasjon og lukking av ductus arteriosus, regulering av nyrefunksjon og funksjoner i sentralnervesystemet (feberinduksjon, smerteoppfattelse og kognitiv funksjon). Det kan også spille en rolle i legingen av sår. COX-2 er identifisert i vev rundt magesår hos mennesker, men dets relevans for leging av sår er ikke klarlagt.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt

Hos pasienter med artrose (OA) ga etorikoksib 60 mg én gang daglig signifikant forbedring av smerter, og pasienten vurderte også selv tilstanden som betydelig bedre. Disse gunstige effektene ble observert så tidlig som den andre behandlingsdagen og varte i opptil 52 uker. Studier med 30 mg én gang daglig hadde bedre effekt enn placebo i løpet av en 12 ukers behandlingsperiode (ved bruk av lignende evaluering som i studiene nevnt ovenfor). I en doseområdestudie viste etorikoksib 60 mg signifikant større bedring enn 30 mg for all de 3 primære endepunktene i løpet av 6 ukers behandling. 30 mg dosen har ikke blitt undersøkt ved artrose i hendene.

Hos pasienter med revmatoid artritt (RA) ga både etorikoksib 60 mg og 90 mg én gang daglig signifikante forbedringer av smerter, betennelse og mobilitet. I studier som evaluerte doser på 60 mg og 90 mg vedvarte disse gunstige effektene i hele den 12 uker lange behandlingsperioden. I en studie som evaluerte dosen på 60 mg sammenlignet med dosen på 90 mg var både etorikoksib 60 mg én gang daglig og etorikoksib 90 mg én gang daglig mer effektive enn placebo. Dosen på 90 mg var bedre enn dosen på 60 mg når det gjaldt «Patient Global Assessment of Pain» (0-100 mm visuell analog skala), med en gjennomsnittlig forbedring på -2,71 mm (95 % KI: -4,98 mm, -0,45 mm).

Pasienter som fikk akutt urinsyregiktanfall opplevde at etorikoksib 120 mg én gang daglig i en 8 dagers behandlingsperiode ga en lindring av moderate til ekstreme ledd smerter og betennelse som var sammenlignbar med indometacin 50 mg tre ganger daglig. Smertelindring ble observert så tidlig som fire timer etter behandlingsstart.

Hos pasienter med Bekhterevs sykdom ga etorikoksib 90 mg én gang daglig signifikant forbedring i rygg smerter, betennelse, stivhet og funksjon. Den kliniske fordelene til etorikoksib ble sett så tidlig som den andre dagen etter behandlingsstart og vedvarte i hele den 52 uker lange behandlingsperioden. I en annen studie som evaluerte dosen på 60 mg sammenlignet med dosen på 90 mg viste etorikoksib 60 mg daglig og 90 mg daglig tilsvarende effekt sammenlignet med naproksen 1000 mg daglig. Blant pasienter med utilstrekkelig respons på 60 mg daglig i 6 uker, ble spinal smerteintensitetsskår (0-100 mm visuell analog skala) forbedret med gjennomsnittlig -2,70 mm (95 % KI: -4,88 mm, -0,52 mm) ved doseøkning til 90 mg daglig, sammenlignet med fortsatt behandling med 60 mg daglig.

I en klinisk studie som evaluerte postoperative smerter etter tannkirurgi ble etorikoksib 90 mg gitt én gang daglig i opptil tre dager. I undergruppen med pasienter med moderate smerter ved baseline viste etorikoksib 90 mg en lignende smertestillende effekt som den til ibuprofen 600 mg (16,11 versus

16,39; $p=0,722$), og bedre enn den til paracetamol/kodein 600 mg/60 mg (11,00; $p < 0,001$) og placebo (6,84; $p < 0,001$) målt som total smertelindring i løpet av de første 6 timene (TOPAR6). Andelen pasienter som rapporterte om bruk av tilleggsmedisinering de første 24 timene etter dosering, var 40,8 % for etorikoksib 90 mg, 25,5 % for ibuprofen 600 mg gitt hver 6. time og 46,7 % for paracetamol/kodein 600 mg/60 mg gitt hver 6. time sammenlignet med 76,2 % for placebo. I denne studien var median inntredende effekt (opplevelse av smertestilling) av etorikoksib 90 mg 28 minutter etter dosering.

Sikkerhet

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

MEDAL-programmet var et prospektivt studieprogram designet for å vurdere kardiovaskulær sikkerhet hvor data fra de 3 studiene MEDAL, EDGE II og EDGE ble slått sammen. Disse studiene var randomiserte, dobbeltblinde og med aktivt sammenligningspreparat.

MEDAL-studien var en kardiovaskulær endepunktsdrevet studie hvor 17 804 OA- og 5700 RA- pasienter ble behandlet med etorikoksib 60 mg (OA) eller 90 mg (OA og RA) eller diklofenak 150 mg daglig i gjennomsnittlig 20,3 måneder (maksimum 42,3 måneder, median 21,3 måneder). I denne studien ble bare alvorlige bivirkninger og seponering pga. bivirkninger registrert.

I EDGE- og EDGE II-studiene ble gastrointestinal tolerabilitet for etorikoksib sammenlignet med diklofenak. I EDGE-studien deltok 7111 OA-pasienter som ble behandlet med etorikoksib 90 mg daglig (1,5 ganger den anbefalte dosen for OA) eller diklofenak 150 mg daglig i gjennomsnittlig 9,1 måneder (maksimum 16,6 måneder, median 11,4 måneder). I EDGE II-studien deltok 4086 RA-pasienter som ble behandlet med etorikoksib 90 mg eller diklofenak 150 mg daglig i gjennomsnittlig 19,2 måneder (maksimum 33,1 måneder, median 24 måneder).

Til sammen deltok 34 701 pasienter i MEDAL-programmet. Pasientene hadde OA eller RA og ble behandlet i gjennomsnittlig 17,9 måneder (maksimum 42,3 måneder, median 16,3 måneder). Omtrent 12 800 av pasientene fikk behandling i mer enn 24 måneder. Pasientene som deltok i studiene hadde et vidt spekter av kardiovaskulære og gastrointestinale risikofaktorer ved baseline. Pasienter som nylig hadde hatt hjerteinfarkt, koronar bypassoperasjon eller perkutan koronar intervensjon de siste 6 månedene før studiestart fikk ikke delta i studiene. Gastroprotektive legemidler og acetylsalisylsyre i lave doser kunne brukes i studiene.

Generell sikkerhet:

Det var ingen signifikant forskjell i hyppigheten av kardiovaskulære trombotiske hendelser mellom etorikoksib og diklofenak. Kardioresale bivirkninger ble sett oftere med etorikoksib enn med diklofenak og denne effekten var dose avhengig (se spesifikke resultater nedenfor). Gastrointestinale bivirkninger og lever bivirkninger ble sett signifikant oftere med diklofenak enn med etorikoksib. Forekomsten av bivirkninger i EDGE og EDGE II og av bivirkninger ansett som alvorlige eller som førte til seponering i MEDAL-studien, var høyere for etorikoksib enn for diklofenak.

Resultater angående kardiovaskulær sikkerhet:

Hyppigheten av bekreftede alvorlige kardiovaskulære bivirkninger (inneholdende kardiale, cerebrovaskulære og perifere vaskulære hendelser) var sammenlignbare for etorikoksib og diklofenak, og dataene er oppsummert under i tabell 2. Det var ingen statistisk signifikant forskjell i hyppigheten av trombotiske hendelser mellom etorikoksib og diklofenak for alle subgruppene som ble analysert, inkludert pasientkategorier fordelt over en rekke kardiovaskulære risiki ved baseline. Vurdert hver for seg var den relative risikoen for bekreftet alvorlige trombotiske kardiovaskulære bivirkninger for etorikoksib 60 mg og 90 mg sammenlignbar med diklofenak 150 mg.

Tabell 2: Hyppigheten av bekreftede trombotiske kardiovaskulære hendelser (totalt i MEDAL-programmet)
--

	Etorikoksib (N=16 819) 25 836 Pasientår	Diklofenak (N=16 483) 24 766 Pasientår	Sammenligning mellom behandlingsgruppene
	Hyppighet[†] (95 % KI)	Hyppighet[†] (95 % KI)	Relativ risiko (95 % KI)
Bekreftede alvorlige trombotiske kardiovaskulære bivirkninger			
Per-protokoll	1,24 (1,11, 1,38)	1,30 (1,17, 1,45)	0,95 (0,81, 1,11)
Behandlingsintensjon	1,25 (1,14, 1,36)	1,19 (1,08, 1,30)	1,05 (0,93, 1,19)
Bekreftede kardiaale hendelser			
Per-protokoll	0,71 (0,61, 0,82)	0,78 (0,68, 0,90)	0,90 (0,74, 1,10)
Behandlingsintensjon	0,69 (0,61, 0,78)	0,70 (0,62, 0,79)	0,99 (0,84, 1,17)
Bekreftede cerebrovaskulære hendelser			
Per-protokoll	0,34 (0,28, 0,42)	0,32 (0,25, 0,40)	1,08 (0,80, 1,46)
Behandlingsintensjon	0,33 (0,28, 0,39)	0,29 (0,24, 0,35)	1,12 (0,87, 1,44)
Bekreftede perifere vaskulære hendelser			
Per-protokoll	0,20 (0,15, 0,27)	0,22 (0,17, 0,29)	0,92 (0,63, 1,35)
Behandlingsintensjon	0,24 (0,20, 0,30)	0,23 (0,18, 0,28)	1,08 (0,81, 1,44)
[†] Hendelser per 100 Pasientår; KI=konfidensintervall N=totalt antall pasienter inkludert i per-protokoll populasjonen Per-protokoll: alle hendelser på studiemedisinering eller i løpet av 14 dager etter avsluttet behandling (untatt: pasienter som brukte < 75 % av sin studiemedisinering eller brukte ikke-studie NSAIDs > 10 % av tiden). Behandlingsintensjon: alle bekreftede hendelser inntil slutten av studien (inkludert pasienter som var potensielt eksponert for ikke-studie intervensjoner etter avsluttet studiemedisinering). Totalt antall pasienter randomisert, n=17 412 på etorikoksib og 17 289 på diklofenak.			

Kardiovaskulær mortalitet, så vel som total mortalitet, var sammenlignbar mellom etorikoksib og diklofenak behandlingsgruppene.

Kardiorenale hendelser:

Omtrent 50 % av pasientene inkludert i MEDAL-studien hadde hypertensjon i anamnesen ved baseline. I studien var forekomsten av seponering pga. hypertensjonrelaterte bivirkninger statistisk signifikant høyere for etorikoksib enn for diklofenak. Insidensen av kongestiv hjertesvikt (seponering og alvorlige hendelser) var like høy for etorikoksib 60 mg som for diklofenak 150 mg, men var høyere for etorikoksib 90 mg enn for 150 mg diklofenak (statistisk signifikant for 90 mg etorikoksib vs. 150 mg diklofenak i MEDAL OA gruppen). Forekomsten av bekreftet kongestiv hjertesvikt bivirkninger (hendelser som var alvorlige og førte til sykehusinnleggelse eller et besøk hos legevakten) var ikke signifikant høyere med etorikoksib enn med diklofenak 150 mg. Denne effekten var doseavhengig. Forekomsten av seponering pga. ødemrelaterte bivirkninger var høyere for etorikoksib enn for diklofenak 150 mg. Denne effekten var doseavhengig (statistisk signifikant for etorikoksib 90 mg, men ikke for etorikoksib 60 mg).

De kardiorenale resultatene fra EDGE og EDGE II var i overensstemmelse med resultatene beskrevet for

MEDAL-studien.

I hver enkelt studie i MEDAL-programmet for etorikoksib (60 mg eller 90 mg), var den absolutte forekomsten av seponering i hvilken som helst av behandlingsgruppene opp til 2,6 % for hypertensjon, opp til 1,9 % for ødem og opp til 1,1 % for kongestiv hjertesvikt, med høyere frekvens av seponering med etorikoksib 90 mg enn med etorikoksib 60 mg.

MEDAL-programmet gastrointestinale tolerabilitetsresultater:

En signifikant lavere hyppighet av seponering på grunn av en klinisk (f.eks. dyspepsi, abdominalsmerter, ulcerasjoner) gastrointestinal bivirkning ble sett for etorikoksib sammenlignet med diklofenak innenfor hver av de tre studiene i MEDAL-programmet. Hyppigheten av seponering på grunn av alvorlige kliniske gastrointestinale hendelser per hundre pasientår i løpet av hele studieperioden var som følger: 3,23 for etorikoksib og 4,96 for diklofenak i MEDAL-studien, 9,12 for etorikoksib og 12,28 for diklofenak i EDGE-studien, og 3,71 for etorikoksib og 4,81 for diklofenak i EDGE II-studien.

MEDAL-programmet gastrointestinale sikkerhetsresultater:

Definisjonen på de samlede øvre gastrointestinale hendelsene var perforasjoner, ulcerasjoner og blødninger. Undergruppen av de samlede øvre gastrointestinale hendelsene regnet som kompliserte inkluderte perforasjoner, obstruksjoner og kompliserte blødninger. Undergruppen av de samlede øvre gastrointestinale hendelsene regnet som ukompliserte inkluderte ukompliserte blødninger og ukompliserte ulcere. En signifikant lavere hyppighet av samlede øvre gastrointestinale hendelser ble sett med etorikoksib sammenlignet med diklofenak. Det var ingen signifikant forskjell mellom etorikoksib og diklofenak i hyppigheten av kompliserte hendelser. For undergruppen av øvre gastrointestinale hemorragiske (blødende) hendelser (både kompliserte og ukompliserte) var det ingen signifikant forskjell mellom etorikoksib og diklofenak. Fordelen sett for etorikoksib for øvre gastrointestinale hendelser sammenlignet med diklofenak var ikke statistisk signifikant hos pasienter som samtidig brukte acetylsalisylsyre i lave doser (ca. 33 % av pasientene).

Hyppigheten per hundre pasientår for bekreftede kompliserte og ukompliserte kliniske øvre gastrointestinale hendelser (perforasjoner, ulcerasjoner og blødninger (PUBs)) var 0,67 (95 % KI 0,57, 0,77) med etorikoksib og 0,97 (95 % KI 0,85, 1,10) med diklofenak, som gir en relativ risiko på 0,69 (95 % KI 0,57, 0,83).

Hyppigheten for bekreftede øvre gastrointestinale hendelser hos eldre pasienter ble evaluert, og den største reduksjonen ble sett hos pasienter ≥ 75 år (1,35 [95 % KI 0,94, 1,87] vs. 2,78 [95 % KI 2,14, 3,56] hendelser per hundre pasientår for henholdsvis etorikoksib og diklofenak).

Hyppigheten av bekreftede nedre gastrointestinale kliniske bivirkninger (små eller store perforasjoner i tarmen, obstruksjon eller hemorragi (blødning), POBs) var ikke signifikant forskjellig for etorikoksib og diklofenak.

MEDAL-programmet hepatiske sikkerhetsresultater:

Etorikoksib ble assosiert med en lavere hyppighet av seponering på grunn av bivirkninger relatert til leveren som var statistisk signifikant sammenlignet med diklofenak. I det samlede MEDAL-programmet seponerte 0,3 % av pasientene på etorikoksib og 2,7 % av pasientene på diklofenak behandlingen på grunn av leverrelaterte bivirkninger. Hyppigheten per hundre pasientår var 0,22 for etorikoksib og 1,84 for diklofenak (p-verdien var $< 0,001$ for etorikoksib vs. diklofenak). Likevel var de fleste leverrelaterte bivirkninger i MEDAL-programmet ikke alvorlige.

Ytterligere trombotiske kardiovaskulære sikkerhetsdata

I kliniske studier utenom studiene i MEDAL-programmet, ble ca. 3100 pasienter behandlet med $\geq$ etorikoksib 60 mg daglig i 12 uker eller lenger. Det var ingen merkbar forskjell i hyppigheten av bekreftede alvorlige trombotiske kardiovaskulære hendelser mellom pasienter som fikk $\geq$ etorikoksib 60 mg, placebo eller NSAIDs bortsett fra naproksen. Hyppigheten av disse hendelsene var likevel høyere hos pasienter som fikk etorikoksib sammenlignet med pasienter som fikk naproksen 500 mg to ganger daglig. Forskjellen i platehemming mellom enkelte COX-1-hemmende NSAIDs og selektive

COX-2-hemmere kan være av klinisk betydning hos pasienter som er utsatt for tromboemboliske hendelser. Selektive COX-2-hemmere reduserer dannelsen av systemisk (og derfor muligens endotel) prostacyklin uten effekt på blodplatetromboksen. Klinisk relevans av disse observasjonene er ikke fastslått.

Ytterligere gastrointestinale sikkerhetsdata

I to tolvukers, dobbeltblindede endoskopistudier var den kumulative forekomsten av gastroduodenal ulcerasjon signifikant lavere hos pasienter som ble behandlet med etorikoksib 120 mg én gang daglig enn hos pasienter som ble behandlet med enten naproksen 500 mg to ganger daglig eller ibuprofen 800 mg tre ganger daglig. Etorikoksib hadde høyere forekomst av ulcerasjon sammenlignet med placebo.

Nyrefunksjonsstudie hos eldre

I en dobbeltblindet, randomisert, placebokontrollert studie med parallelle grupper ble effekten av etorikoksib (90 mg), celekoksib (200 mg to ganger daglig), naproksen (500 mg to ganger daglig) og placebo evaluert etter 15 dagers behandling med hensyn på utskillelse av natrium i urinen, blodtrykk og andre parametre knyttet til nyrefunksjonen hos personer i alderen 60 til 85 år som fikk 200 mEq natrium/dag i maten. Etorikoksib, celekoksib og naproksen hadde lignende effekt på utskillelsen av natrium i urinen i løpet av de 2 ukene med behandling. Alle de aktive sammenligningspreparatene viste en økning i systolisk blodtrykk i forhold til placebo, men etorikoksib viste en statistisk signifikant økning på dag 14 sammenlignet med celekoksib og naproksen (gjennomsnittsendringer fra baseline for systolisk blodtrykk: etorikoksib 7,7 mmHg, celekoksib 2,4 mmHg, naproksen 3,6 mmHg).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etorikoksib som gis oralt absorberes godt. Absolutt biotilgjengelighet er ca. 100 %. Etter dosering av 120 mg én gang daglig til steady-state, ble maksimal plasmakonsentrasjon (geometrisk middelværdi $C_{\max}$ = 3,6 mikrog/ml) observert etter ca. 1 time ($t_{\max}$) etter administrasjon hos fastende voksne. Geometrisk middelværdi for arealet under kurven ($AUC_{0-24\text{ timer}}$) var 37,8 mikrog•time/ml. Etorikoksib har lineære farmakokinetiske egenskaper innenfor det kliniske doseringsområdet.

Dosering med mat (fettrikt måltid) hadde ingen effekt på graden av absorpsjon av etorikoksib etter administrasjon av 120 mg dose. Hastigheten av absorpsjonen ble påvirket, noe som resulterte i 36 % reduksjon i $C_{\max}$ og en økning av $t_{\max}$ med 2 timer. Disse dataene anses ikke å være klinisk signifikante. I kliniske studier ble etorikoksib administrert uten hensyn til matinntak.

Distribusjon

Omtrent 92 % av etorikoksib er bundet til humant plasmaprotein ved konsentrasjoner på 0,05–5 mikrog/ml. Distribusjonsvolumet ved steady-state (V_{dss}) var ca. 120 liter hos mennesker.

Etorikoksib passerer placenta hos rotter og kaniner og blod-hjernebarrieren hos rotter.

Biotransformasjon

Etorikoksib blir metabolisert i stor grad og < 1 % av en dose gjenfinnes i urin som uforandret substans. Det metaboliseres til 6'-hydroksymetylderivat, hovedsakelig katalysert av CYP-enzymet. CYP3A4 ser ut til å medvirke i metabolismen av etorikoksib *in vivo*. *In vitro* studier indikerer at CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 og CYP2C19 også kan katalysere hovedruten i metabolismen, men deres kvantitative roller *in vivo* er ikke undersøkt.

Fem metabolitter er identifisert hos mennesker. Hovedmetabolitten er 6'-karboksylsyrederivat av etorikoksib dannet ved videre oksidering av 6'-hydroksymetylderivatet. Disse hovedmetabolittene viser enten ingen målbar aktivitet eller er bare svakt aktive som COX-2 hemmere. Ingen av disse metabolittene hemmer COX-1.

Eliminasjon

Etter administrering av en intravenøs enkeltdose på 25 mg radiomerket etorikoksib til friske frivillige ble

70 % av radioaktiviteten gjenfunnet i urinen og 20 % i feces, mesteparten som metabolitter. Mindre enn 2 % ble gjenfunnet som uforandret substans.

Eliminasjon av etorikoksib foregår hovedsakelig ved metabolisering fulgt av renal utskillelse. Steady-state-konsentrasjoner av etorikoksib nås innen sju dager ved administrasjon av 120 mg én gang daglig, med en akkumulasjonsratio på ca. 2. Dette tilsvarer en halveringstid på ca. 22 timer. Plasmaclearance er estimert til ca. 50 ml/min etter en intravenøs dose på 25 mg.

Pasientfaktorer

Eldre pasienter: Farmakokinetikken hos eldre (65 år og eldre) ligner den hos yngre.

Kjønn: Farmakokinetikken til etorikoksib er tilsvarende hos menn og kvinner.

Nedsatt leverfunksjon: Pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score 5–6) som fikk etorikoksib 60 mg én gang daglig, hadde ca. 16 % høyere gjennomsnittlig AUC sammenlignet med friske frivillige gitt samme dosering. Pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score 7–9) som fikk en enkeltdose etorikoksib 60 mg **annenhver dag** hadde tilsvarende gjennomsnittlige AUC som friske frivillige som fikk etorikoksib 60 mg én gang daglig. Etorikoksib 30 mg én gang daglig har ikke blitt undersøkt i denne populasjonen. Det finnes ingen kliniske eller farmakokinetiske data for pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score ≥ 10). (Se pkt. 4.2 og 4.3).

Nedsatt nyrefunksjon: Farmakokinetikken til en enkeltdose etorikoksib 120 mg hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon og pasienter med terminal nyresykdom som ble behandlet med hemodialyse var ikke signifikant forskjellig fra den hos friske frivillige. Hemodialyse bidro ubetydelig til eliminasjonen (dialyseclearance ca. 50 ml/min). (Se pkt. 4.3 og 4.4).

Pediatriske pasienter: Farmakokinetikken til etorikoksib er ikke undersøkt hos barn (< 12 år).

I en farmakokinetisk studie (n=16) utført hos ungdommer (12–17 år) ble ungdommene som veide 40–60 kg gitt etorikoksib 60 mg én gang daglig, og ungdommer > 60 kg ble gitt etorikoksib 90 mg én gang daglig. De farmakokinetiske egenskapene var lignende med de farmakokinetiske egenskapene til voksne som ble gitt etorikoksib 90 mg én gang daglig. Sikkerhet og effekt av etorikoksib hos barn har ikke blitt fastslått (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I prekliniske studier er det vist at etorikoksib ikke har gentoksiske virkninger. Etorikoksib hadde ingen karsinogene effekter på mus. Rotter utviklet hepatocellulære og tyroideafoalikulære celleadenomer ved > 2 ganger daglig dose hos mennesker (90 mg), basert på systemisk daglig eksponering i ca. to år. Hepatocellulære og tyroideafoalikulære celleadenomer observert hos rotter antas å være en konsekvens av en spesifikk mekanisme hos rotter relatert til hepatisk CYP-enzym induksjon. Etorikoksib er ikke vist å forårsake hepatisk CYP3A-enzyminduksjon hos mennesker.

Hos rotter økte gastrointestinal toksisitet av etorikoksib med dose og eksponeringstid. I toksisitetsstudier utført i 14 uker forårsaket etorikoksib gastrointestinale sår ved høyere eksponering enn hos mennesker ved terapeutisk dose. I toksisitetsstudier utført i 53 og 106 uker, så man også gastrointestinale sår ved eksponeringer som var sammenlignbare med det man ser hos mennesker ved terapeutisk dose. Hos hunder ble renale og gastrointestinale unormaliteter sett ved høy eksponering.

Etorikoksib var ikke teratogen i reproduksjonstoksiske studier utført på rotter ved doser på 15 mg/kg/dag (dette representerer ca. 1,5 ganger dagsdose hos mennesker [90 mg] basert på systemisk eksponering). Hos kaniner ble det observert behandlingsrelatert økning i kardiovaskulære misdannelser ved eksponering som var mindre enn klinisk eksponering ved den daglige dosen hos mennesker (90 mg). Det ble likevel ikke observert noen behandlingsrelaterte misdannelser av fostre verken utvendig eller på skjelettet. Hos rotter og kaniner var det en doseavhengig økning av postimplantasjonstap ved eksponeringer større enn eller lik 1,5 ganger eksponeringen hos mennesker (se pkt. 4.3 og 4.6).

Etorikoksib utskilles i melk hos diegivende rotter i konsentrasjoner som er nesten 2 ganger så høy som konsentrasjonen i plasma. Det var en reduksjon i vekten hos diende avkom som ble eksponert for etorikoksib.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Kjerne:

Kalsiumhydrogenfosfat (vannfritt)

Cellulose, mikrokrySTALLINSK

Povidon K29-32

Magnesiumstearat

Krysskarmellosenatrium

Drasjering:

Hypromellose

Laktosemonohydrat

Titandioksid (E171)

Triacetin

30 mg-, 60 mg- og 120 mg-tablettene inneholder også:

Indigotin (E132)

Gult jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

De filmdrasjerte tablettene er pakket i OPA/Aluminium/PVC/aluminiumblister eller HDPE-beholder med barnesikker PP-skrulokk og tørremiddel (silikagel).

Pakningsstørrelser:

30 mg

Blisterpakninger

Pakningsstørrelser på 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98 eller 100 filmdrasjerte tabletter.

Flasker

Pakningsstørrelser på 5, 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98 eller 100 filmdrasjerte tabletter.

60 mg, 90 mg, 120 mg

Blisterpakninger og flasker

Pakningsstørrelser på 5, 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98 eller 100 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 København S
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

30 mg: 16-11059
60 mg: 16-11060
90 mg: 16-11061
120 mg: 16-11062

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE /SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 28. juni 2016
Dato for siste fornyelse: 15. mars 2020

10. OPPDATERINGSDATO

19.04.2022