

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett)

Etoricoxib Krka 30 mg filmdrasjerte tabletter: hvite eller nesten hvite, runde (diameter: 6 mm), lett bikonvekse, filmdrasjerte tabletter med skrå kanter.

Etoricoxib Krka 60 mg filmdrasjerte tabletter: svakt brunaktig gule, runde (diameter: 8 mm), bikonvekse, filmdrasjerte tabletter med skrå kanter, preget med "60" på den ene siden av tablett.

Etoricoxib Krka 90 mg filmdrasjerte tabletter: rosa, runde (diameter: 9 mm), bikonvekse, filmdrasjerte tabletter med skrå kanter, preget med "90" på den ene siden av tablett.

Etoricoxib Krka 120 mg filmdrasjerte tabletter: brunaktig røde, runde (diameter: 10 mm), lett bikonvekse, filmdrasjerte tabletter med skrå kanter. Tabletten har delestrek på én side, men skal ikke deles.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Etoricoxib Krka er indisert til 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 Krka er indisert til 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

For di 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 dosereduksjon 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 dosereduksjon 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 åtte dager ved akutt urinsyregikt.

Smerter etter tannkirurgi

Anbefalt dose er 90 mg én gang daglig i maksimalt tre dager. Enkelte pasienter kan trenge annen postoperativ smertelindring i tillegg til Etoricoxib Krka under behandlingsperioden på tre 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 bør ikke overskride 60 mg daglig.

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

Dosen ved akutt urinsyregikt bør ikke overskride 120 mg daglig, begrenset til maksimalt åtte dagers behandling.

Dosen ved smerter etter tannkirurgi bør ikke overskride 90 mg daglig, begrenset til maksimalt tre dager.

Spesielle populasjoner

Eldre pasienter

Dosejustering er ikke nødvendig for eldre pasienter. Som for andre legemidler, 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 en dose på 60 mg én gang daglig ikke overskrides, uavhengig av indikasjon. Hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score 7-9) bør en dose på 30 mg én gang daglig ikke overskrides, uavhengig av indikasjon.

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

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke 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 Krka administreres oralt og kan tas med eller uten mat. Effekten av legemidlet kan inntre raskere hvis Etoricoxib Krka tas uten mat. Dette bør tas hensyn til når rask symptomlindring er nødvendig.

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 acetylsalisylsyre eller NSAIDs, inkludert COX-2 (cyklooksygenase-2)-hemmere, opplever bronkospasme, akutt rhinitt, nasale polypper, angionevrotisk ødem, urtikaria eller allergilignende reaksjoner.
- Graviditet og amming (se pkt. 4.6 og 5.3).
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon (serumalbumin < 25 g/l eller Child-Pugh score $\geq$ 10).
- Estimert renal 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 tilstrekkelig kontrollert.
- Etablert iskemisk hjertesykdom, perifer arteriesykdom og/eller cerebrovaskulær sykdom.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Gastrointestinale effekter

Øvre gastrointestinale komplikasjoner [perforasjoner, sår eller blødninger (PUBs)], noen av dem med dødelig utfall, har forekommet hos pasienter behandlet med etorikoksib.

Det anbefales å utvise forsiktighet ved behandling av pasienter med økt risiko for å utvikle gastrointestinale komplikasjoner med NSAIDs. Dette gjelder eldre, pasienter som samtidig bruker et annet NSAID eller acetylsalisylsyre, eller pasienter som tidligere har hatt 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 acetylsalisylsyre (selv ved lave doser). Ingen signifikant forskjell i GI-sikkerhet mellom selektive COX-2-hemmere + acetylsalisylsyre versus NSAIDs + acetylsalisylsyre er 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) sammenlignet med placebo og noen NSAIDs. Fordi kardiovaskulær risiko ved bruk av etorikoksib kan øke med dose og behandlingsvarighet, bør kortest mulig behandlingsvarighet og laveste effektive døgndose benyttes. Pasientens behov for symptomlindring og respons på behandling bør 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) bør 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 manglende blodplatehemmende effekt. Blodplatehemmende behandling skal derfor ikke avsluttes (se pkt. 4.5 og 5.1 ovenfor).

Renale effekter

Renale prostaglandiner kan spille en kompensatorisk rolle i opprettholdelsen av renal perfusjon. Ved tilstander med nedsatt renal perfusjon kan derfor bruk av etorikoksib føre til en reduksjon i dannelsen av prostaglandiner og sekundært renal blodgjennomstrømming, og dermed forverre nyrefunksjonen. Pasienter som allerede har betydelig nedsatt nyrefunksjon, ukompensert hjertesvikt eller cirrhose er spesielt utsatt for denne reaksjonen. Hos disse pasientene bør monitorering av nyrefunksjonen vurderes.

Væskeretensjon, ødem og hypertensjon

Som for andre legemidler som hemmer prostaglandinsyntesen har væskeretensjon, ødem og hypertensjon blitt observert hos pasienter som bruker etorikoksib. Alle ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs), inkludert etorikoksib, kan være assosiert med nyutviklet eller tilbakefall av kongestiv hjertesvikt. For informasjon angående doserelatert respons for etorikoksib se pkt. 5.1. Forsiktighet bør utvises hos pasienter med tidligere hjertesvikt, venstre ventrikkeldysfunksjon eller hypertensjon, og hos pasienter som allerede har 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 etorikoksib.

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 bli kontrollert før behandling med etorikoksib (se pkt. 4.3) og spesiell oppmerksomhet bør rettes mot monitorering av blodtrykket under behandling med etorikoksib. Blodtrykket bør måles innen to uker etter oppstart av behandlingen og deretter regelmessig. Dersom blodtrykket øker vesentlig bør annen behandling vurderes.

Hepatiske effekter

Økning av alaninaminotransferase (ALAT) og/eller aspartataminotransferase (ASAT) (omtrent tre eller flere ganger høyere enn øvre normalgrense) er rapportert hos omtrent 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 etorikoksib seponeres.

Generelt

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

Forsiktighet bør utvises ved oppstart av behandling med etorikoksib hos dehydrerte pasienter. Det anbefales å rehydrere pasienter før oppstart av behandling med etorikoksib.

Det har svært sjeldent 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 få disse reaksjonene tidlig i behandlingen. I de fleste tilfellene oppstår reaksjonen i løpet av den første behandlingsmåned. Alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner (slik som anafylakse og angioødem) har blitt rapportert hos pasienter som har fått etorikoksib (se pkt. 4.8). Noen selektive COX-2-hemmere har blitt assosiert med en økt risiko for hudreaksjoner hos pasienter som tidligere har opplevd legemiddelallergi. Etorikoksib bør seponeres ved første tegn til utslett, slimhinnelesjoner eller andre tegn på hypersensitivitet.

Etorikoksib kan maskere feber og andre tegn på inflammasjon.

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

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

Natrium

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakodynamiske interaksjoner

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

Diuretika, ACE-hemmere og angiotensin-II-antagonister: NSAIDs kan redusere effekten av diuretika og andre antihypertensive legemidler. Hos noen 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-antagonister samtidig. Derfor bør kombinasjonen brukes med forsiktighet, spesielt hos eldre. Pasientene bør være tilstrekkelig hydrert og monitorering av nyrefunksjonen bør vurderes etter oppstart av samtidig behandling og deretter jevnlig.

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

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

Farmakokinetiske interaksjoner

Effekten av etorikoksib på farmakokinetikken til andre legemidler

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

Metotreksat: To studier undersøkte effekten av etorikoksib 60, 90 eller 120 mg gitt én gang daglig i syv dager hos pasienter som fikk doser på 7,5-20 mg metotreksat én gang i uken mot revmatoid artritt. Etorikoksibdosene på 60 og 90 mg hadde ingen påvirkning på plasmakonsentrasjoner av metotreksat

eller renal clearance. I én studie hadde 120 mg etorikoksib ingen påvirkning, men i den andre studien førte 120 mg etorikoksib til 28 % økning i plasmakonsentrasjoner av metotreksat og 13 % reduksjon i renal clearance av metotreksat. Hensiktsmessig overvåkning av metotreksatrelatert toksisitet anbefales når etorikoksib og metotreksat brukes samtidig.

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

Hormonsubstitusjonsbehandling (HRT): Administrasjon av 120 mg etorikoksib sammen med hormonsubstitusjonsbehandling med konjugerte østrogener (0,625 mg PREMARINTM) i 28 dager økte gjennomsnittlig steady state $AUC_{0-24 \text{ timer}}$ for ukonjugert østron (41 %), equilin (76 %) og 17- β -østradiol (22 %). Effekten av anbefalte doser etorikoksib ved langtidsbehandling (30, 60 og 90 mg) er ikke studert. Effektene av 120 mg etorikoksib på eksponeringen ($AUC_{0-24 \text{ timer}}$) for disse østrogenkomponentene i PREMARIN var under halvparten av effektene observert når PREMARIN ble gitt alene og dosen ble økt fra 0,625 til 1,25 mg. Den kliniske signifikansen av disse økningene er ukjent, og høyere doser av PREMARIN er ikke studert i kombinasjon med etorikoksib. Det bør tas hensyn til disse økningene i østrogenkonsentrasjonen når man skal velge 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 legemiddelinteraksjonsstudier hadde ikke etorikoksib klinisk relevante effekter på farmakokinetikken til prednison/prednisolon.

Digoksin: 120 mg etorikoksib gitt én gang daglig i 10 dager til friske frivillige endret ikke steady state plasma- $AUC_{0-24 \text{ timer}}$ eller renal eliminasjon av digoksin. Det var en økning i $C_{\max}$ for digoksin (ca. 33 %). Denne økningen er vanligvis uten betydning for de fleste pasienter. Pasienter med høy risiko for digoksintoksitet 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, spesielt 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 utvise forsiktighet ved administrering av etorikoksib 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 med friske frivillige ble det, ved hjelp av 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 farmakokinetikken ved enkeltdoser av 60 mg etorikoksib (43 % økning i AUC).

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

Rifampicin: Etorikoksib gitt sammen med rifampicin, en potent induktor av CYP-enzymmer, medførte en 65 % reduksjon i plasmakonsentrasjoner av etorikoksib. Denne interaksjonen kan føre til tilbakevending av symptomer når etorikoksib gis samtidig med rifampicin. Selv om denne informasjonen kan tilsi doseøkning, er høyere doser av etorikoksib enn anbefalt for den enkelte indikasjon ikke studert i kombinasjon med rifampicin og anbefales derfor ikke (se pkt. 4.2).

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen data på bruk av etorikoksib hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Mulig risiko under graviditet hos mennesker er ukjent. I likhet med andre legemidler som hemmer prostaglandinsyntesen, kan etorikoksib forårsake nedsatt rieaktivitet og prematur lukking av ductus arteriosus under siste trimester. Etorikoksib er kontraindisert ved graviditet (se pkt. 4.3). Dersom en kvinne blir gravid under behandling skal etorikoksib seponeres.

Amming

Det er ukjent om etorikoksib blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Etorikoksib skilles ut i melken hos diende 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 unngå å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten til etorikoksib ble evaluert hos 7152 personer i kliniske studier, inkludert 4614 pasienter med artrose, revmatoid artritt, kroniske smerter i korsryggen eller Bekhterevs sykdom (ca. 600 pasienter med artrose eller revmatoid artritt ble behandlet i ett år eller lenger).

I kliniske studier var bivirkningsprofilen lignende for pasienter med artrose og pasienter med revmatoid artritt ved behandling med etorikoksib i ett år eller lenger.

I en klinisk studie med 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 artrose, revmatoid artritt 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 artrose eller revmatoid

artritt 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 artritt, revmatoid artritt og kroniske smerter i korsryggen.

Bivirkningstabell

Følgende bivirkninger er rapportert med en hyppighet større enn placebo i kliniske studier hos pasienter med artrose, revmatoid artritt, kroniske smerter i korsryggen eller Bekhterevs sykdom behandlet med 30 mg, 60 mg eller 90 mg etorikoksib 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:

Organklasser	Bivirkninger	Frekvenskategori*
Infeksiøse og parasittære sykdommer	alveolær osteitt	Vanlige
	gastroenteritt, infeksjon i øvre luftveier, urinveisinfeksjon	Mindre vanlige
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	anemi (primært assosiert med gastrointestinal blødning), leukopeni, trombocytopeni	Mindre vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet	overfølsomhetsreaksjoner [‡] ^B	Mindre vanlige
	angioødem/anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner inkludert sjokk [‡]	Sjeldne
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	ødem/væskeretensjon	Vanlige
	økt eller nedsatt appetitt, vektøkning	Mindre vanlige
Psykiatriske lidelser	angst, depresjon, nedsatt mental klarhet/årvåkenhet, hallusinasjoner [‡]	Mindre vanlige
	forvirring [‡] , rastløshet [‡]	Sjeldne
Nevrologiske sykdommer	svimmelhet, hodepine	Vanlige
	smaksforstyrrelser, insomni, parestesi/hypestesi, søvnighet	Mindre vanlige
Øyesykdommer	tåkesyn, konjunktivitt	Mindre vanlige
Sykdommer i øre og labyrint	tinnitus, vertigo	Mindre vanlige
Hjertesykdommer	palpitasjoner, arytmi [‡]	Vanlige
	atrieflimmer, takykardi [‡] , kongestiv hjertesvikt, uspesifikke EKG-forandringer, angina pectoris [‡] , hjerteinfarkt [§]	Mindre vanlige
Karsykdommer	Hypertensjon	Vanlige
	rødme, cerebrovaskulær hendelse [§] , transitorisk iskemisk attack (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, peptiske sår inkludert gastrointestinal perforasjon og blødning, irriterabel tarmsyndrom, pankreatitt [‡]	Mindre vanlige
Sykdommer i lever og galleveier	økning i ALAT, økning i ASAT	Vanlige
	hepatitt [‡]	Sjeldne
	leversvikt [‡] , gulsott [‡]	Sjeldne [†]
Hud- og underhudssykdommer	ekskymose	Vanlige
	ansiktsødem, kløe, utslett, erytem [‡] , urtikaria [‡]	Mindre vanlige
	Stevens-Johnsons syndrom [‡] , toksisk epidermal nekrolyse [‡] , fast lokalisert lesjon (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 kreatinfosfokinase, 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 ($< 1/10\,000$).

[‡]Denne bivirkningen ble identifisert gjennom bivirkningsovervåkning etter markedsføring. Rapporterte frekvenser er 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 etorikoksib 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 «uspesifikk allergi».

[§]Basert på analyser av kliniske langtidsstudier med placebo- og aktiv kontroll har selektive COX-2-hemmere blitt assosiert med en økt risiko for alvorlige arterielle trombotiske hendelser, inkludert hjerteinfarkt og slag. Den absolutte risikøkningen 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

Symptomer

I kliniske studier er det gitt enkeltdoser av etorikoksib opptil 500 mg og flere doser opptil 150 mg/dag i 21 dager uten at det ga signifikant toksisitet. Det har blitt rapportert om akutte overdoser med 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).

Håndtering

Ved overdose er det fornuftig å igangsette vanlige støttetiltak, f. eks. fjerning av uabsorbert substans fra mage-tarmkanalen, klinisk overvåkning og om nødvendig igangsetting av symptomatisk behandling.

Etorikoksib kan ikke dialyseres ved hemodialyse. Det er ikke kjent om etorikoksib kan dialyseres ved peritonealdialyse.

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 produksjon av prostaglandiner. To isoformer, COX-1 og COX-2, er identifisert. COX-2 er den isoformen av enzymet som har vist seg å bli induert av pro-inflammatorisk stimuli og antas primært å være ansvarlig for syntese av prostanoide mediatorer for smerte, inflammasjon og feber. COX-2 er også involvert i egglosning, implantasjon og lukking av ductus arteriosus, regulering av nyrefunksjon samt funksjoner i sentralnervesystemet (feberinduksjon, smerteoppfatning og kognitiv funksjon). Det kan også spille en rolle i sårtilheling. COX-2 er identifisert i vev rundt magesår hos mennesker, men dets relevans i forbindelse med sårtilheling er ikke klarlagt.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt

Hos pasienter med artrose ga etorikoksib 60 mg én gang daglig signifikant forbedring av smerter og pasientens vurdering av sykdomsstatus. Disse gunstige effektene ble observert så tidlig som den andre behandlingsdagen og varte i opptil 52 uker. Studier med etorikoksib 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 alle de tre primære endepunktene i løpet av 6 ukers behandling. Dosen på 30 mg har ikke blitt studert ved artrose i hendene.

Hos pasienter med revmatoid artritt ga både 60 mg og 90 mg etorikoksib én gang daglig signifikante forbedringer av smerter, inflammasjon og mobilitet. I studiene som evaluerte doser på 60 mg og 90 mg vedvarte disse gunstige effektene i hele den 12 uker lange behandlingsperioden. I en studie som sammenlignet dosen på 60 mg én gang daglig med dosen på 90 mg én gang daglig var begge dosene mer effektiv enn placebo. Dosen på 90 mg var bedre enn dosen på 60 mg når det gjaldt «Patient's 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 åtte dager ga en lindring av moderate til ekstreme leddsmerter og inflammasjon 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 av ryggsmarter, inflammasjon, stivhet og funksjon. Den kliniske fordel til etorikoksib ble observert 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 begge doseringene av etorikoksib tilsvarende effekt som 1000 mg naproksen daglig. Blant pasienter med utilstrekkelig respons på 60 mg daglig i 6 uker, ble smerteintensitet i rygg (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 lignende smertestillende effekt som ibuprofen 600 mg (16,11 versus 16,39; $p=0,722$) og bedre enn 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 seks 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 hver 6. time og 46,7 % for paracetamol/kodein 600 mg/60 mg hver 6. time sammenlignet med 76,2 % for placebo. I denne studien var median inntredende effekt (opplevd smertelindring) 28 minutter etter dosering av etorikoksib 90 mg.

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 tre studiene MEDAL, EDGE II og EDGE ble slått sammen. Disse studiene var randomiserte, dobbeltblinde og med aktivt sammenligningspreparat.

MEDAL-studien var en kardiovaskulære endepunktsdrevet studie hvor 17 804 artrosepasienter og 5700 revmatoid artritt pasienter ble behandlet med 60 mg (artrose) eller 90 mg (artrose og revmatoid artritt) etorikoksib eller 150 mg diklofenak daglig i gjennomsnittlig 20,3 måneder (maksimum 42,3 måneder, median 21,3 måneder). I denne studien ble kun alvorlige bivirkninger og seponeringer pga. bivirkninger registrert.

EDGE- og EDGE II-studiene sammenlignet gastrointestinal tolerabilitet for etorikoksib og diklofenak. EDGE-studien inkluderte 7111 artrosepasienter behandlet med etorikoksib 90 mg daglig (1,5 ganger anbefalt dose ved artrose) eller 150 mg diklofenak daglig i gjennomsnittlig 9,1 måneder (maksimum 16,6 måneder, median 11,4 måneder). EDGE II-studien inkluderte 4086 revmatoid artritt-pasienter behandlet med 90 mg etorikoksib daglig eller 150 mg diklofenak daglig i gjennomsnittlig 19,2 måneder (maksimum 33,1 måneder, median 24 måneder).

Til sammen deltok 34 701 pasienter i MEDAL-programmet. Pasientene hadde artrose eller revmatoid artritt 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, koronararterie bypassoperasjon eller perkutan koronar intervensjon de siste 6 månedene før studiestart fikk ikke delta i studiene. Bruk av gastroprotektive legemidler og acetylsalisylsyre i lave doser var tillatt i studiene.

Generell sikkerhet:

Det var ingen signifikant forskjell i hyppigheten av kardiovaskulære trombotiske hendelser mellom etorikoksib og diklofenak. Kardiorenale bivirkninger ble observert oftere med etorikoksib enn med diklofenak, og denne effekten var doseavhengig (se spesifikke resultater nedenfor). Gastrointestinale- og leverbivirkninger ble observert 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 trombotiske kardiovaskulære bivirkninger (bestående av kardiale, cerebrovaskulære og perifere vaskulære hendelser) var sammenlignbare for etorikoksib og diklofenak, og dataene er oppsummert i tabellen nedenfor. Det var ingen statistisk signifikant forskjell i hyppigheten av trombotiske hendelser mellom etorikoksib og diklofenak på tvers av alle undergruppene som ble analysert, inkludert pasientkategorier med en rekke ulike kardiovaskulære risikoer ved baseline. Vurdert hver for seg var den relative risikoen for bekreftede alvorlige trombotiske kardiovaskulære bivirkninger for etorikoksib 60 mg eller 90 mg sammenlignbar med diklofenak 150 mg.

Tabell 2: Hyppighet av bekreftede trombotiske kardiovaskulære bivirkninger (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 kardiale 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-protokollpopulasjon

Per-protokoll: alle hendelser på studiemedisinering eller i løpet av 14 dager etter seponering (unntatt: pasienter som brukte < 75 % av sin studiemedisinering eller brukte ikke-studie-NSAIDs > 10 % av tiden).

Behandlingsintensjon: alle bekreftede hendelser frem til slutten av studien (inkludert pasienter potensielt eksponert for ikke-studie-intervensjoner etter seponering av studiemedisinering). Totalt antall pasienter randomisert, n= 17 412 på etorikoksib og 17 289 på diklofenak.

Både kardiovaskulær mortalitet og total mortalitet var sammenlignbar mellom behandlingsgruppene på etorikoksib og diklofenak

Kardiorenale hendelser:

Omtrent 50 % av pasientene inkludert i MEDAL-studien hadde tidligere opplevd hypertensjon ved baseline. I studien var forekomsten av seponering pga. bivirkninger relatert til hypertensjon statistisk signifikant høyere for etorikoksib enn for diklofenak. Forekomsten av kongestiv hjertesvikt bivirkninger (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 diklofenak 150 mg (statistisk signifikant for etorikoksib 90 mg versus diklofenak 150 mg i MEDAL-artrosegruppen). Forekomsten av bekreftede kongestiv hjertesvikt bivirkninger (hendelser som var alvorlige og resulterte i sykehusinnleggelse eller besøk hos legevakten) var ikke signifikant høyere for etorikoksib enn for diklofenak 150 mg, og denne effekten var doseavhengig. Forekomsten av seponering pga. ødem-relaterte bivirkninger var høyere for etorikoksib enn for 150 mg diklofenak, og 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 var den absolutte forekomsten av seponering av etorikoksib (60 mg eller 90 mg) i hvilken som helst av behandlingsgruppene opptil 2,6 % for hypertensjon, opptil 1,9 % for ødem og opptil 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 bakgrunn av klinisk (f. eks. dyspepsi, abdominalsmerter, sår) gastrointestinal bivirkning ble sett for etorikoksib sammenlignet med diklofenak innenfor hver av de tre delstudiene i MEDAL-programmet. Hyppigheten av seponering på grunn av kliniske gastrointestinale bivirkninger 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:

Samlede øvre gastrointestinale hendelser ble definert som perforasjoner, sår og blødninger. Undergruppen av samlede øvre gastrointestinale hendelser regnet som kompliserte omfattet perforasjoner, obstruksjoner og kompliserte blødninger. Undergruppen av samlede øvre gastrointestinale hendelser regnet som ukompliserte omfattet ukompliserte blødninger og ukompliserte sår. En signifikant lavere hyppighet av samlede øvre gastrointestinale hendelser ble sett med etorikoksib sammenlignet med diklofenak. Det var ingen signifikant forskjell i hyppigheten av kompliserte hendelser mellom etorikoksib og diklofenak. For undergruppen med øvre gastrointestinale blødninger (kompliserte og ukompliserte slått sammen) var det ingen signifikant forskjell mellom etorikoksib og diklofenak. Den øvre gastrointestinale fordelingen med etorikoksib sammenlignet med diklofenak var ikke statistisk signifikant hos pasienter som samtidig brukte acetylsalisylsyre i lave doser (omtrent 33 % av pasientene). Hyppigheten per hundre pasientår for bekreftede kompliserte og ukompliserte øvre gastrointestinale kliniske hendelser (perforasjoner, sår 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 av bekreftede øvre gastrointestinale hendelser hos eldre pasienter ble evaluert, og den største reduksjonen ble sett hos pasienter på 75 år eller eldre (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 hendelser (små eller store tarmperforasjoner, obstruksjoner eller blødninger (POBs)) var ikke signifikant forskjellig mellom etorikoksib og diklofenak.

MEDAL-programmets resultater for hepatisk sikkerhet:

Etorikoksib ble assosiert med en statistisk signifikant lavere hyppighet av seponering på grunn av bivirkninger relatert til lever 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). De fleste leverrelaterte bivirkningene i MEDAL-programmet var imidlertid ikke alvorlige.

Ytterligere trombotiske kardiovaskulære sikkerhetsdata

I kliniske studier utenom studiene i MEDAL-programmet ble omtrent 3100 pasienter behandlet med ≥ 60 mg etorikoksib daglig i 12 uker eller lenger. Det var ingen merkbar forskjell i hyppigheten av bekreftede alvorlige trombotiske kardiovaskulære hendelser mellom pasienter som fikk ≥ 60 mg etorikoksib, placebo eller NSAIDs bortsett fra naproksen. Hyppigheten av disse hendelsene var imidlertid høyere hos pasienter som fikk etorikoksib sammenlignet med pasienter som fikk naproksen 500 mg to ganger daglig. Forskjellen i blodplatehemming mellom enkelte COX-1-hemmende NSAIDs og selektive COX-2-hemmere kan være av klinisk betydning hos pasienter med risiko for tromboemboliske hendelser. Selektive COX-2-hemmere reduserer produksjonen av systemisk (og derfor muligens endotel) prostacyklin uten å påvirke tromboksen fra blodplatene. Klinisk relevans av disse observasjonene er ikke fastslått.

Ytterligere gastrointestinale sikkerhetsdata

I to tolv uker lange dobbelblindede endoskopistudier var den kumulative forekomsten av gastroduodenal sårdannelse 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 sårdannelse sammenlignet med placebo.

Nyrefunksjonsstudie hos eldre

En randomisert, dobbelblindet, placebokontrollert studie med parallelle grupper evaluerte effekter av 15 dagers behandling med etorikoksib (90 mg), celekoksib (200 mg to ganger daglig), naproksen (500 mg to ganger daglig) og placebo på utskillelse av natrium i urin, blodtrykk og andre parametere knyttet til nyrefunksjon hos personer i alderen 60 til 85 år som fikk en diett med 200 mEq natrium per dag. Etorikoksib, celekoksib og naproksen hadde lignende effekt på utskillelsen av natrium i urinen i løpet av de to ukene med behandling. Alle de aktive sammenligningspreparatene viste en økning i systolisk blodtrykk i forhold til placebo, men etorikoksib var assosiert med en statistisk signifikant økning på dag 14 sammenlignet med celekoksib og naproksen (gjennomsnittlig endring 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 middelverdi $C_{\max} = 3,6$ mikrog/ml) observert etter ca. en time ($t_{\max}$) etter administrering til fastende voksne. Geometrisk middelverdi for arealet under kurven ($AUC_{0-24 \text{ timer}}$) var 37,8 mikrog•time/ml. Farmakokinetikken til etorikoksib er lineær innenfor det kliniske doseringsområdet. Dosering med mat (et fettrikt måltid) hadde ingen effekt på graden av absorpsjon av etorikoksib etter administrering av en dose på 120 mg. Absorpsjonshastigheten ble påvirket, noe som resulterte i en 36 % reduksjon i $C_{\max}$ og en økning av $t_{\max}$ med 2 timer. Disse dataene anses ikke å være av klinisk betydning. I kliniske studier ble etorikoksib administrert uten hensyn til matinntak.

Distribusjon

Omtrent 92 % av etorikoksib er bundet til humant plasmaprotein ved konsentrasjoner i området 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 metaboliseres i stor grad og under 1 % av dosen finnes igjen som uforandret substans i urinen. Etorikoksib metaboliseres hovedsakelig til et 6'-hydroksymetyl-derivat, katalysert av CYP-enzymet. CYP3A4 ser ut til å medvirke til metabolismen av etorikoksib *in vivo*. *In vitro*-studier indikerer at CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 og CYP2C19 også kan katalysere hovedruten for metabolisme av etorikoksib, men deres kvantitative roller *in vivo* er ikke undersøkt. Fem metabolitter er identifisert hos mennesker. Hovedmetabolitten er 6'-karboksylsyre-derivatet av etorikoksib dannet ved videre oksidering av 6'-hydroksymetyl-derivatet. 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 radioaktivt merket etorikoksib til friske forsøkspersoner ble 70 % av radioaktiviteten funnet igjen i urinen og 20 % i avføringen, for det meste som metabolitter. Mindre enn 2 % ble funnet igjen som uforandret substans. Eliminering av etorikoksib foregår hovedsakelig gjennom metabolisme etterfulgt 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, tilsvarende en halveringstid på omtrent 22 timer. Plasmaclearance etter en intravenøs dose på 25 mg er estimert til ca. 50 ml/min.

Spesielle populasjoner

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

Kjønn: Farmakokinetikken til etorikoksib er lik 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 som fikk samme dosering. Pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-score 7-9) som fikk etorikoksib 60 mg **annenhver dag** hadde tilsvarende gjennomsnittlig AUC som friske personer 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 personer. Hemodialyse bidro i ubetydelig grad til eliminering (dialyseclearance ca. 50 ml/min). (Se pkt. 4.3 og 4.4.)

Pediatrike 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 ungdommene >60 kg ble gitt etorikoksib 90 mg én gang daglig. De farmakokinetiske egenskapene var lignende 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 er gentoksisk. Etorikoksib var ikke karsinogen i mus. Rotter utviklet hepatocellulære adenomer og follikulære adenomer i thyroidea ved > 2 ganger dagsdosen for mennesker [90 mg] basert på systemisk eksponering ved daglig dosering i ca. 2 år. Hepatocellulære adenomer og follikulære adenomer i thyroidea observert hos rotter antas å være en konsekvens av en spesifikk mekanisme relatert til hepatisk CYP-enzyminduksjon hos rotter. Etorikoksib er ikke vist å forårsake hepatisk CYP3A-enzyminduksjon hos mennesker.

Hos rotter økte gastrointestinal toksisitet av etorikoksib med dose og eksponeringstid. I den 14 uker lange toksisitetsstudien forårsaket etorikoksib gastrointestinale sår ved større eksponering enn terapeutisk dose for mennesker. I toksisitetsstudiene på 53 uker og 106 uker så man også gastrointestinale sår ved eksponering som kan sammenlignes med terapeutiske doser for mennesker. Hos hunder ble renale og gastrointestinale abnormiteter sett ved høy eksponering.

Etorikoksib var ikke teratogen i reproduksjonsstudier utført på rotter ved 15 mg/kg/dag (dette representerer omtrent 1,5 ganger dagsdosen for 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 dagsdosen for mennesker (90 mg). Det ble imidlertid ikke observert behandlingsrelaterte misdannelser av foster, verken utvendig eller på skjelettet. Hos rotter og kaniner var det en doseavhengig økning i postimplantasjonstap ved eksponering større enn eller lik 1,5 ganger eksponeringen hos mennesker (se pkt. 4.3 og 4.6).

Etorikoksib skilles ut i melk i diegivende rotter i konsentrasjoner omtrent to ganger plasmakonsentrasjonen. Det var en reduksjon i vekten til rotteungene etter eksponering for melk fra rotter som hadde fått etorikoksib under diegiving.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Kalsiumhydrogenfosfat
Krysskarmellosenatrium
Natriumstearyl fumarat
Silika, kolloidal vannfri

Filmdrasjering:

Polyvinylalkohol
Titandioksid (E171)
Makrogol 3000
Talkum
Etoricoxib Krka 60 mg tabletter inneholder også gult jernoksid E172.
Etoricoxib Krka 90 mg og 120 mg tabletter inneholder også rødt 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)

Etoricoxib Krka 30 mg filmdrasjerte tabletter

Blisterpakning (OPA/Al/PVC, aluminiumsfolie): 7, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 98 or 100 filmdrasjerte tabletter, i en eske.

Etoricoxib Krka 60 mg filmdrasjerte tabletter

Blisterpakning (OPA/Al/PVC, aluminiumsfolie): 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98 eller

100 filmdrasjerte tabletter, i en eske.

Etoricoxib Krka 90 mg filmdrasjerte tabletter

Blisterpakning (OPA/Al/PVC, aluminiumsfolie): 5, 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98 eller 100 filmdrasjerte tabletter, i en eske.

Etoricoxib Krka 120 mg filmdrasjerte tabletter

Blisterpakning (OPA/Al/PVC, aluminiumsfolie): 5, 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98 eller 100 filmdrasjerte tabletter, i en eske.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

15-10940
15-10941
15-10942
15-10943

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 12. oktober 2016

Dato for siste fornyelse: 13. oktober 2021

10. OPPDATERINGSDATO

01.01.2024

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Statens legemiddelverk:
<http://www.legemiddelverket.no/>