

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Etoricoxib Sandoz 30 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Etoricoxib Sandoz 60 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Etoricoxib Sandoz 90 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Etoricoxib Sandoz 120 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 30 mg, 60 mg, 90 mg tai 120 mg etorikoksibia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

30 mg: 0,53 mg laktoosia (laktoosimonohydraattina)
60 mg: 1,06 mg laktoosia (laktoosimonohydraattina)
90 mg: 1,60 mg laktoosia (laktoosimonohydraattina)
120 mg: 2,13 mg laktoosia (laktoosimonohydraattina)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

30 mg:n tabletti: Sinivihreä, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, halkaisija 5,0 mm
60 mg:n tabletti: Tummanvihreä, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, halkaisija 6,5 mm
90 mg:n tabletti: Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, halkaisija 7,5 mm
120 mg:n tabletti: Vaaleanvihreä, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, halkaisija 8,5 mm

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Etoricoxib Sandoz on tarkoitettu aikuisille ja 16 vuotta täyttäneille nuorille nivelrikon, nivelreuman ja selkärankareuman oireiden lievittämiseen sekä akuuttiin kihtiartrittiin liittyvän kivun ja tulehdusoireiden hoitoon.

Etoricoxib Sandoz on tarkoitettu aikuisille ja 16 vuotta täyttäneille nuorille hammaskirurgiseen toimenpiteeseen liittyvän kohtalaisen kivun lyhytaikaiseen hoitoon.

Selektiivisen COX 2 -estäjän määräämisen tulee perustua arvioon kyseisen potilaan kokonaisriskeistä (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Koska etorikoksibiin liittyvät sydän- ja verisuoniriskit saattavat suurentua, kun annosta suurennetaan tai altistuminen pitenee, hoidon tulee kestää mahdollisimman lyhyen aikaa ja hoidossa on käytettävä

pienintä tehokasta vuorokausiannosta. Potilaan oireiden lievityksen tarve ja hoitovaste on uudelleenarvioitava ajoittain, etenkin nivelrikkopotilailla (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.8 ja 5.1).

Nivelrikko

Suosittelun annos on 30 mg kerran vuorokaudessa. Potilailla, joilla oireet eivät lieydy riittävästi tällä annoksella, voi annoksen nostaminen 60 mg:an kerran päivässä lisätä hoidon tehoa. Ellei hoidosta saatava hyöty lisääny, on harkittava muita hoitovaihtoehtoja.

Nivelreuma

Suosittelun annos on 60 mg kerran vuorokaudessa. Potilailla, joilla oireet eivät lieydy riittävästi tällä annoksella, voi annoksen nostaminen 90 mg:aan kerran vuorokaudessa lisätä hoidon tehoa. Kun potilaan tila on kliinisesti vakaa, annoksen titraaminen alaspäin tasolle 60 mg kerran vuorokaudessa voi olla tarkoituksenmukaista. Ellei hoidosta saatava hyöty lisääny, on harkittava muita hoitovaihtoehtoja.

Selkärankareuma

Suosittelun annos on 60 mg kerran vuorokaudessa. Potilailla, joilla oireet eivät lieydy riittävästi tällä annoksella, voi annoksen nostaminen 90 mg:aan kerran vuorokaudessa lisätä hoidon tehoa. Kun potilaan tila on kliinisesti vakaa, annoksen titraaminen alaspäin tasolle 60 mg kerran vuorokaudessa voi olla tarkoituksenmukaista. Ellei hoidosta saatava hyöty lisääny, on harkittava muita hoitovaihtoehtoja.

Akuutit kiputilat

Akuuteissa kiputiloissa etorikoksibia on käytettävä vain akuuttien oireiden ajan.

Akuutti kihtiarttriitti

Suosittelun annos on 120 mg kerran vuorokaudessa. Kliinisissä tutkimuksissa etorikoksibia annettiin akuutin kihtiarttriitin hoitoon kahdeksan päivän ajan.

Hammaskirurgisen toimenpiteen jälkeinen kipu

Suosittelun annos on 90 mg kerran vuorokaudessa enintään kolmen vuorokauden ajan. Jotkut potilaat saattavat tarvita Etoricoxib Sandozin lisäksi muuta kivunlievitystä kolmen päivän ajan toimenpiteen jälkeen.

Suositteluja annoksia suurempien annosten ei ole todettu tehostavan lääkkeen vaikutusta missään käyttöaiheessa tai niitä ei ole tutkittu. Siksi:

Nivelrikkon hoidossa vuorokausiannos ei tulisi olla yli 60 mg.

Nivelreuman ja selkärankareuman hoidossa vuorokausiannos ei tulisi olla yli 90 mg.

Akuutin kihdin hoidossa vuorokausiannos ei tulisi olla yli 120 mg, ja hoito saisi kestää enintään kahdeksan vuorokautta.

Hammaskirurgisen toimenpiteen jälkeisen akuutin kivun hoidossa vuorokausiannos ei tulisi olla yli 90 mg, ja hoito saisi kestää enintään kolme vuorokautta.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Annostusta ei tarvitse muuttaa iäkkäitä potilaita hoidettaessa. Kuten muillakin lääkkeillä, varovaisuutta on noudatettava iäkkäitä potilaita hoidettaessa (ks. kohta 4.4).

Potilaat, joilla maksan toiminta on heikentynyt

Käyttöaiheesta riippumatta annosta 60 mg kerran vuorokaudessa ei pidä ylittää potilailla, joilla on lievä maksan toimintahäiriö (Child-Pugh -pistemäärä 5-6). Potilailla, joilla on keskivaikea maksan toimintahäiriö (Child-Pugh -pistemäärä 7-9), annosta 30 mg **kerran vuorokaudessa** ei pidä ylittää missään käyttöaiheessa.

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joiden maksan toimintahäiriö on keskivaikea, koska erityisesti näiden potilaiden hoidosta on vain vähän kliinistä tietoa. Koska vaikea-asteista maksan toimintahäiriötä (Child-Pugh -pistemäärä vähintään 10) sairastavien potilaiden hoidosta ei ole kliinistä tietoa, on etorikoksibin käyttö vasta-aiheinen näillä potilailla (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Potilaat, joilla munuaisten toiminta on heikentynyt

Annostuksen muuttaminen ei ole tarpeen potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on vähintään 30 ml/min (ks. kohta 5.2). Etorikoksibin käyttö on vasta-aiheinen, kun potilaan kreatiniinipuhdistuma on alle 30 ml/min (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Pediatriiset potilaat

Etorikoksibia ei saa antaa alle 16-vuotiaille lapsille ja nuorille (ks. kohta 4.3).

Antotapa

Etoricoxib Sandoz otetaan suun kautta. Tabletti voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman. Lääkevalmisteen vaikutus saattaa alkaa nopeammin, kun Etoricoxib Sandoz otetaan tyhjään mahaan. Tämä seikka kannattaa huomioida, kun tarvitaan nopeaa oireiden lievitystä.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Aktiivinen ulkustauti tai ruoansulatuskanavan verenvuoto.
- Potilaat, jotka ovat asetyylisalisyylihappoa tai ei-steroidaalisia tulehduskipulääkkeitä, mukaan lukien selektiivisiä COX 2 (syklo-oksigenaasi 2) -estäjiä, käytettyään saaneet bronkospasmin, akuutin riniitin, nenäpolyppeja, angioneuroottisen ödeeman, nokkosihottuman tai allergiatyyppisiä oireita.
- Raskaus ja imetys (ks. kohdat 4.6 ja 5.3).
- Vaikea-asteinen maksan toimintahäiriö (seerumin albumiini alle 25 g/l tai Child-Pugh -pistemäärä vähintään 10).
- Arvioitu kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min.
- Alle 16-vuotiaat lapset ja nuoret.
- Tulehduksellinen suolistosairaus.
- Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka II – IV).
- Hypertensiotilaat, joiden verenpaine ei ole riittävässä hoitotasapainossa ja on pysyvästi kohonnut yli 140/90 mmHg.

- Todettu iskeeminen sydänsairaus, ääreisvaltimosairaus ja/tai aivoverisuonisairaus.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ruoansulatuskanava

Ylemmän ruoansulatuskanavan komplikaatioita (perforaatioita, haavaumia tai verenvuotoa), joista jotkut ovat olleet fataaleja, on esiintynyt hoidettaessa potilaita etorikoksibilla.

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on suurin riski saada ruoansulatuskanavan komplikaatioita ei-steroidaalisen tulehduskipulääkkeen käytön yhteydessä: iäkkäät potilaat ja potilaat, jotka käyttävät samanaikaisesti jotain muuta ei-steroidaalista tulehduskipulääkettä tai asetyylisalisyylihappoa, sekä potilaat, joilla on ollut aikaisemmin ruoansulatuskanavan sairaus, kuten haavaumia tai ruoansulatuskanavan verenvuotoa.

Ruoansulatuskanavaan kohdistuvien haittavaikutusten (ruoansulatuskanavan haavaumien tai muiden ruoansulatuskanavan komplikaatioiden) riski kasvaa edelleen, kun etorikoksibia käytetään samanaikaisesti (myös pieninä annoksina otetun) asetyylisalisyylihapon kanssa. Pitkäkestoisissa kliinisissä tutkimuksissa ei ole havaittu merkitsevää eroa ruoansulatuskanavan haitoissa selektiivisten COX 2 -estäjien ja asetyylisalisyylihapon yhdistelmähoidon ja ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden ja asetyylisalisyylihapon yhdistelmähoidon välillä (ks. kohta 5.1).

Sydän ja verisuonet

Kliinisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että selektiivisiin COX 2 -estäjiin kuuluvien lääkkeiden käyttöön voi liittyä tromboottisten tapahtumien (erityisesti sydän- ja aivoinfarktin) riski, kun näitä lääkkeitä on verrattu plaseboon ja ei-steroidaalisiin tulehduskipulääkkeisiin. Koska etorikoksibiin liittyvät sydän- ja verisuoniriskit saattavat suurentua, kun annosta suurennetaan tai altistuminen pitenee, hoidon tulee kestää mahdollisimman lyhyen aikaa ja hoidossa on käytettävä pienintä tehokasta vuorokausiannosta. Potilaan oireiden lievittämisen tarvetta ja hoitovastetta tulee määräjain arvioida uudelleen, erityisesti nivelrikkopotilailla (ks. kohdat 4.2, 4.3, 4.8 ja 5.1).

Etorikoksibia tulee käyttää vasta perusteellisen harkinnan jälkeen potilaille, joilla on merkittäviä sydän- ja verisuonitapahtumien riskitekijöitä (esim. kohonnut verenpaine, hyperlipidemia, diabetes mellitus, tupakointi) (ks. kohta 5.1).

Selektiiviset COX 2 -estäjät eivät korvaa asetyylisalisyylihappoa tromboembolisten sydän- ja verisuonitautien profylaksiassa, koska niillä ei ole vaikutusta verihutaleiden toimintaan. Siksi verihutaleiden toimintaa estävää hoitoa ei saa lopettaa (ks. kohdat edellä, 4.5 ja 5.1).

Munuaisten toiminta

Munuaisten prostaglandiineilla saattaa olla munuaisperfuusiota ylläpitävä vaikutus. Tämän vuoksi etorikoksibin antaminen potilaalle, jonka munuaisperfuusio on heikentynyt, voi vähentää prostaglandiinien muodostusta ja sitä kautta huonontaa munuaisten verenvirtausta ja munuaistoimintaa. Vaara on suurin potilailla, joilla on ennestään merkitsevästi heikentynyt munuaistoiminta, sydämen dekompensoitio tai maksakirroosi. Näiden potilaiden munuaistoiminnan seuraamista on harkittava.

Nesteretentio, ödeema ja hypertensio

Samoin kuin muita tunnettuja prostaglandiinisynteesiä estäviä lääkevalmisteita käytävillä potilailla myös etorikoksibia käyttävillä potilailla on havaittu nesteretenttiota, turvotuksia ja verenpaineen kohoamista. Ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden, myös etorikoksibin, käyttöön saattaa liittyä kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan ilmaantuminen tai uusiutuminen. Lisätietoa

etorikoksibiannoksen suhteesta vaikutukseen, ks. kohta 5.1. Lääkettä tulee antaa varoen potilaalle, jolla on ollut sydämen vajaatoiminta, vasemman kammion toimintahäiriö tai hypertensio, tai jolla on ennestään turvotuksia jostakin muusta syystä. Jos tällaisen potilaan kliininen tila huononee, on ryhdyttävä asianmukaisiin toimenpiteisiin, mm. lopetettava etorikoksibilääkitys.

Erityisesti suuria annoksia käytettäessä etorikoksibi saattaa aiheuttaa useammin ja vaikeampaa hypertensiota kuin jotkut muut ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet ja selektiiviset COX 2 -estäjät. Sen vuoksi potilaan verenpaine tulee saada hallintaan ennen etorikoksibihoidon aloittamista (ks. kohta 4.3) ja etorikoksibihoidon aikana on kiinnitettävä erityistä huomiota verenpaineen seurantaan. Verenpainetta on seurattava kahden viikon aikana hoidon aloittamisesta sekä ajoittain tämän jälkeen. Jos verenpaine kohoaa merkittävästi, on harkittava vaihtoehtoja hoitoa.

Maksan toiminta

Kliinisissä tutkimuksissa noin yhdellä prosentilla potilaista on havaittu kohonneita ALAT- ja/tai ASAT-arvoja (pitoisuus vähintään noin kolminkertainen viitearvojen ylärajaan verrattuna). Annos oli 30, 60 tai 90 mg etorikoksibia ja hoitoaika pisimmillään yksi vuosi.

Potilaita, joilla on maksan toimintahäiriön oireita ja/tai löydöksiä, tai joilla maksan toimintakokeen tulos on ollut epänormaali, tulee seurata. Jos merkkejä maksan vajaatoiminnasta esiintyy tai jos maksan toimintakokeiden tulokset ovat pysyvästi epänormaaleja (pitoisuudet kolminkertaisia viitearvojen ylärajaan verrattuna), etorikoksibilääkitys tulee lopettaa.

Yleistä

Jos jonkin edellä kuvatun elinjärjestelmän toiminta heikkenee hoidon aikana, on ryhdyttävä asianmukaisiin toimenpiteisiin ja harkittava etorikoksibihoidon lopettamista. Annettaessa etorikoksibia iäkkäälle potilaalle tai potilaalle, jolla on munuaisten, maksan tai sydämen toimintahäiriö, potilasta tulee seurata lääketieteellisesti sopivaksi katsotulla tavalla.

Varovaisuutta on noudatettava aloitettaessa etorikoksibilääkitys nestehukasta kärsivälle potilaalle. Potilaan nesteytys on syytä hoitaa ennen etorikoksibihoidon aloittamista.

Vakavia ihoreaktioita (jotkut kuolemaan johtaneita) kuten eksfoliativista dermatiittia, Stevens-Johnsonin syndroomaa ja toksista epidermaalista nekrolyysiä on raportoitu erittäin harvoin ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden ja joidenkin selektiivisten COX 2 -estäjien käytön yhteydessä lääkkeiden tultua kliiniseen käyttöön (ks. kohta 4.8). Näiden reaktioiden riski näyttäisi olevan suurimmillaan hoidon alussa. Useimmiten reaktio on ilmennyt ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Vakavia yliherkkyysoireita (kuten anafylaksia ja angioödeema) on raportoitu, kun potilaat ovat saaneet etorikoksibia (ks. kohta 4.8). Joidenkin selektiivisten COX 2 -estäjien käyttöön on liittynyt lisääntynyt ihoreaktioiden vaara potilailla, joilla on aikaisemmin ollut joku lääkeaineallergia. Etorikoksibin käyttö on lopetettava heti, jos potilaalla ilmenee ihottumaa, limakalvovaurioita tai muita merkkejä yliherkkyydestä. Etorikoksibi saattaa peittää kuumeen ja muut tulehdusoireet.

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa samanaikaisesti etorikoksibia ja varfariinia tai muuta suun kautta otettavaa antikoagulanttia (ks. kohta 4.5).

Etorikoksibia, kuten ei muitakaan lääkkeitä, joiden tiedetään inhiboivan syklo-oksigenaasia tai prostaglandiinisynteesiä, ei suositella annettavaksi naisille, jotka yrittävät tulla raskaaksi (ks. kohdat 4.6, 5.1 ja 5.3).

Etoricoxib Sandoz -tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pitäisi

käyttää tätä valmistetta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynamiikkaan liittyvät yhteisvaikutukset

Suun kautta otettavat antikoagulantit: Kun pitkäaikaista varfariinihoitoa saaville, hoitotasapainossa oleville potilaille annettiin 120 mg etorikoksibia vuorokaudessa, tromboplastiiniaika (INR) piteni noin 13 %. Tämän vuoksi peroraalisia antikoagulantteja saavien potilaiden tromboplastiiniaikaa (INR) tulee seurata tarkasti erityisesti ensimmäisten päivien aikana etorikoksibihoitoa aloitettaessa tai sen annosta muutettaessa (ks. kohta 4.4).

Diureetit, ACE-estäjät ja angiotensiini II -reseptorin salpaajat: Ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet saattavat heikentää diureettien ja muiden verenpainelääkkeiden vaikutusta. ACE-estäjän tai angiotensiini II -reseptorin salpaajan ja syklo-oksigenaasia inhiboivien lääkeaineiden samanaikainen antaminen munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (esim. dehydroituneet potilaat tai iäkkäät potilaat, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt) saattaa joissakin tapauksissa edelleen heikentää munuaisten toimintaa ja mahdollisesti myös aiheuttaa akuutin munuaisten vajaatoiminnan. Munuaisten toiminta yleensä palautuu, kun hoito lopetetaan. Nämä yhteisvaikutukset tulee ottaa huomioon annettaessa samanaikaisesti etorikoksibia ja ACE-estäjää tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa. Tämän vuoksi yhdistelmähoitoa tulisi antaa varoen etenkin ikääntyneille. Potilaiden nesteytys tulisi hoitaa asianmukaisesti ja munuaisten toimintaa tulisi seurata huolellisesti samanaikaisen hoidon aloittamisen jälkeen ja sen jälkeen ajoittain.

Asetyyლისისყილიჰაპო: Terveillä koehenkilöillä tehdyssä tutkimuksessa vakaan tilan saavuttanut etorikoksibilääkitys 120 mg kerran vuorokaudessa ei vaikuttanut asetyyლისისყილიჰაპონ (81 mg kerran vuorokaudessa) trombosyyttejä estävään vaikutukseen. Etorikoksibia voidaan käyttää samaan aikaan kuin pieninä annoksina sydän- ja verisuonitautien profylaksiaan käytettävää asetyyლისისყილიჰაპო. Pienten asetyyლისისყილიჰაპოannosten käyttö samanaikaisesti etorikoksibin kanssa saattaa kuitenkin lisätä ruoansulatuskanavan haavaumien ja muiden komplikaatioiden ilmaantuvuutta yksinään käytettyyn etorikoksibiin verrattuna. Sydän- ja verisuonitautien profylaksiaan käytettäviä annoksia suurempien asetyyლისისყილიჰაპოannosten tai muiden ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden antamista yhdessä etorikoksibin kanssa ei suositella (ks. kohdat 5.1 ja 4.4.).

Siklosporini ja takrolimuusi: Siklosporiinin tai takrolimuusin yhteisvaikutuksia etorikoksibin kanssa ei ole tutkittu. Näiden lääkkeiden antaminen samanaikaisesti minkä tahansa ei-steroidaalisen tulehduskipulääkkeen kanssa saattaa voimistaa siklosporiinin tai takrolimuusin munuaistoksista vaikutusta. Munuaistoimintaa tulee seurata käytettäessä samanaikaisesti etorikoksibia ja jompaa kumpaa näistä lääkeaineista.

Farmakokinetiikkaan liittyvät yhteisvaikutukset

Etorikoksibin vaikutus muiden lääkeaineiden farmakokinetiikkaan

Litium: Ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet vähentävät litiumin erittymistä munuaisista ja siten lisäävät litiumin pitoisuutta plasmassa. Veren litiumpitoisuutta on tarpeen mukaan seurattava ja litiumannosta muutettava käytettäessä ei-steroidaalista tulehduskipulääkettä samanaikaisesti litiumin kanssa. Litiumpitoisuutta on seurattava myös silloin, kun ei-steroidaalinen tulehduskipulääkitys lopetetaan.

Metotreksaatti: Kahdessa tutkimuksessa annettiin seitsemän vuorokauden ajan 60, 90 tai 120 mg

etorikoksibia kerran vuorokaudessa potilaille, joiden nivelreumaa hoidettiin 7,5-20 mg:lla metotreksaattia kerran viikossa. Etorikoksibi ei 60 ja 90 mg:n annoksina vaikuttanut plasman metotreksaattipitoisuuksiin eikä metotreksaatin munuaispuhdistumaan. Toisessa tutkimuksessa 120 mg:n etorikoksibiannos lisäsi plasman metotreksaattipitoisuuksia 28 % ja vähensi metotreksaatin munuaispuhdistumaa 13 %, kun taas toisessa tutkimuksessa vaikutuksia ei havaittu. Metotreksaatin toksisten vaikutusten asianmukainen seuranta on suositeltavaa, kun potilaalle annetaan samanaikaisesti etorikoksibia ja metotreksaattia.

Ehkäisytabletit: Kun 60 mg etorikoksibia annettiin yhdessä 35 mikrog etinyyliestradiolia ja 0,5-1 mg noretisteronia sisältävien ehkäisytablettien kanssa 21 vuorokauden ajan, etinyyliestradiolin vakaan tilan $AUC_{0-24\text{ h}}$ -arvo nousi 37 %. 120 mg:n etorikoksibiannoksen antaminen kyseisten ehkäisytablettien kanssa joko samalla kertaa tai 12 tunnin välein, nosti etinyyliestradiolin vakaan tilan $AUC_{0-24\text{ h}}$ -arvoa 50-60 %. Etinyyliestradiolin pitoisuuden lisääntyminen tulee ottaa huomioon valittaessa sopivaa ehkäisytablettia käytettäväksi yhdessä etorikoksibin kanssa. Etinyyliestradiolin pitoisuuden nousu voi lisätä ehkäisytablettien haittavaikutusten ilmaantuvuutta (esim. laskimoiden tromboemboliat riskiryhmiin kuuluvilla naisilla).

Hormonikorvaushoito: Kun 120 mg etorikoksibia annettiin yhdessä konjugoituja estrogeenejä sisältävän hormonikorvaushoitovalmisteen (konjugoituja estrogeenejä 0,625 mg) kanssa 28 päivän ajan, nousi konjugoitumattoman estronin keskimääräinen vakaan tilan $AUC_{0-24\text{ h}}$ -arvo 41 %, ekviliiniin 76 % ja 17- β -estradiolin 22 %. Etorikoksibin pitkäaikaiskäyttöön suositeltujen annosten (30, 60 ja 90 mg) vaikutuksia ei ole tutkittu. Etorikoksibin (120 mg) vaikutukset altistumiseen ($AUC_{0-24\text{ h}}$) konjugoituja estrogeenejä sisältäville estrogeeneille olivat alle puolet siitä, mitä havaittiin, kun konjugoituja estrogeenejä annettiin yksinään ja annos nostettiin 0,625 mg:sta 1,25 mg:an. Näiden muutosten kliinistä merkitystä ei tunneta ja suurempia konjugoitujen estrogeenien annoksia ei ole tutkittu yhdessä etorikoksibin kanssa. Nämä estrogeenipitoisuuksien kohoamiset tulisi ottaa huomioon, kun valitaan hormonikorvaushoitoa vaihdevuodet ohittaneille naisille, jotka käyttävät etorikoksibia. Estrogeenialtistuksen lisääntyminen voi lisätä hormonikorvaushoitoon liittyvien haittavaikutusten riskiä.

Prednisoni ja prednisoloni: Lääkeaineiden yhteisvaikutustutkimuksissa etorikoksibi ei vaikuttanut kliinisesti merkittävästi prednisonin ja prednisolonin farmakokinetiikkaan.

Digoksiini: Kun terveille koehenkilöille annettiin 120 mg etorikoksibia kerran vuorokaudessa 10 vuorokauden ajan, plasman digoksiinipitoisuuden vakaan tilan $AUC_{0-24\text{ h}}$ -arvo ja digoksiinin munuaispoistuma eivät muuttuneet. Digoksiinin C_{max} -arvo nousi hieman (noin 33 %). Useimmille potilaille tämänsuuruusella nousulla ei yleensä ole merkitystä. Etorikoksibia ja digoksiinia samanaikaisesti käyttäviä potilaita, joilla on suuri digoksiinimyrkytyksen vaara, tulee kuitenkin seurata tällaisten vaikutusten havaitsemiseksi.

Etorikoksibin vaikutus sulfotransferaasien välityksellä metaboloituihin lääkeaineisiin

Etorikoksibi on ihmisen sulfotransferaasien, erityisesti SULT1E1:n, inhibiittori, ja sen on todettu lisäävän etinyyliestradiolin pitoisuutta seerumissa. Joskin tiedot monien sulfotransferaasien vaikutuksista ovat toistaiseksi vähäiset ja niiden kliinistä merkitystä edelleen selvitetään monien lääkeaineiden osalta, varovaisuus saattaa olla tarpeen annettaessa etorikoksibia samanaikaisesti sellaisten lääkkeiden (esim. peroraalisen salbutamolin ja minoksidilinin) kanssa, jotka metaboloituvat pääasiassa sulfotransferaasien välityksellä.

Etorikoksibin vaikutus sytokromi P-450 -isoentsyymien välityksellä metaboloituihin lääkeaineisiin

In vitro -tutkimusten perusteella etorikoksibin ei oleteta inhiboivan sytokromi P-450 -isoentsyymejä

1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A4. Tutkimuksessa, jossa terveille koehenkilöille annettiin 120 mg etorikoksibia vuorokaudessa, erytromysiini-hengitystesti ei osoittanut muutoksia maksan isoentsyymi 3A4 -aktiivisuudessa.

Muiden lääkeaineiden vaikutukset etorikoksibin farmakokinetiikkaan

Etorikoksibi metaboloituu pääasiassa sytokromi P-450 -entsyymien välityksellä. Isoentsyymi 3A4 osallistuu etorikoksibin metaboliaan *in vivo*. *In vitro* -tutkimukset osoittavat, että isoentsyymeistä myös 2D6, 2C9, 1A2 ja 2C19 katalysoivat päämetaboliareittiä. Näiden isoentsyymien kvantitatiivisia osuuksia ei ole tutkittu *in vivo*.

Ketokonatsoli: Tutkimuksessa, jossa terveille koehenkilöille annettiin 11 vuorokauden ajan ketokonatsolia (sytokromi P-450 -isoentsyymin 3A4 voimakas inhibiittori) 400 mg kerran vuorokaudessa, ei todettu kliinisesti merkittävää vaikutusta etorikoksibin 60 mg:n kerta-annoksen farmakokinetiikkaan (43 %:n nousu AUC-arvossa).

Vorikonatsoli ja mikonatsoli: Kun etorikoksibia annettiin samanaikaisesti joko suun kautta otettavan vorikonatsolin tai paikallisesti käytettävän mikonatsolioraali-geelin (sytokromi P-450 -isoentsyymin 3A4 voimakkaita inhibiittoreita) kanssa, etorikoksibialtistus lisääntyi hieman, mutta julkaistujen tietojen perusteella tämän ei katsota olevan kliinisesti merkitsevää.

Rifampisiini: Tutkimuksissa etorikoksibin antaminen yhdessä rifampisiinin (sytokromi P-450 -entsyymien voimakas induktori) kanssa vähensi plasman etorikoksibipitoisuutta 65 %. Yhteisvaikutuksen seurauksena saattavat oireet tulla esiin uudelleen, kun etorikoksibia annetaan yhdessä rifampisiinin kanssa. Tämän tiedon perusteella etorikoksibin annoksen nostamista saatetaan harkita. Annostusta ei kuitenkaan suositella lisäävän, koska tutkimuksia kuhunkin käyttöaiheeseen suositeltuja suuremmilla etorikoksibiannoksilla yhdistettynä rifampisiinihoitoon ei ole tehty (ks. kohta 4.2).

Antasidit: Antasideilla ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta etorikoksibin farmakokinetiikkaan.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Etorikoksibin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole kliinistä tietoa. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Mahdollisia riskejä raskaana olevalle naiselle ei tunneta. Muiden tunnettujen prostaglandiinisynteesiä estävien lääkeaineiden tavoin myös etorikoksibi saattaa heikentää kohdun supistuksia ja aiheuttaa ductus arteriosuksen ennenaikaisen sulkeutumisen raskauden viimeisen kolmanneksen aikana. Etorikoksibin käyttö on vasta-aiheinen raskauden ajan (ks. kohta 4.3). Jos nainen tulee raskaaksi etorikoksibihoiton aikana, on hoito lopetettava.

Imetys

Etorikoksibin erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoja. Etorikoksibi erittyy imettävän rotan maitoon. Etorikoksibia käyttävät naiset eivät saa imettää (ks. kohdat 4.3 ja 5.3).

Hedelmällisyys

Etorikoksibia, kuten ei muitakaan lääkeaineita, joiden tiedetään inhiboivan syklo-oksigenaasi 2:ta, ei suositella annettavaksi naisille, jotka yrittävät tulla raskaaksi.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Potilaan tulee pidättäytyä autolla ajosta ja koneiden käytöstä, jos hänellä esiintyy heitehuimausta, huimausta tai uneliaisuutta etorikoksibihoidon aikana.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kliinisissä tutkimuksissa etorikoksibin turvallisuutta on selvitetty 9295 ihmisellä, joista noin 6757:lla oli nivelrikko, nivelreuma, krooninen alaselkäkipu tai selkärankareuma (nivelrikkoa tai nivelreumaa sairastavista potilaista noin 600:a hoidettiin vähintään yhden vuoden ajan).

Kliinisissä tutkimuksissa haittavaikutusprofiili oli samanlainen sekä nivelrikko- että nivelreumapotilailla, jotka saivat etorikoksibia vähintään vuoden ajan.

Kliinisessä tutkimuksessa, jossa annettiin etorikoksibia 120 mg kerran vuorokaudessa kahdeksan päivän ajan akuutin kihtiartriitin hoitoon, haittavaikutukset olivat yleensä samankaltaiset kuin mitä oli ilmoitettu tutkimuksissa, joissa etorikoksibia oli annettu nivelrikon, nivelreuman tai kroonisen alaselkäkipun hoitoon.

Kardiovaskulaarista turvallisuutta kartoittavassa päätetapahtumista riippuvassa ohjelmassa, johon kerättiin kolmen vaikuttavalla vertailuaineella kontrolloidun tutkimuksen yhdistetyt tulokset, 17 412 nivelrikkoa tai nivelreumaa sairastavaa potilasta hoidettiin etorikoksibilla (60 mg tai 90 mg) keskimäärin noin 18 kuukauden ajan. Tämän ohjelman turvallisuustulokset ja yksityiskohdat on esitetty kohdassa 5.1.

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa 614 potilaalle annettiin etorikoksibia (90 mg tai 120 mg) hammaskirurgisen toimenpiteen jälkeisen akuutin kivun hoitoon, haittavaikutusprofiili oli yleensä samanlainen kuin tutkimuksissa, joissa etorikoksibia annettiin nivelrikon, nivelreuman tai kroonisen alaselkäkipun hoitoon.

Haittavaikutustaulukko

Kliinisissä tutkimuksissa nivelrikkoa, nivelreumaa, kroonista alaselkäkipua tai selkärankareumaa sairastaville potilaille annettiin annossuosituksia ylittämättä 30, 60 tai 90 mg etorikoksibia enimmillään 12 viikon ajan. Kliinisissä tutkimuksissa raportoitujen haittavaikutusten ilmaantuvuus oli etorikoksibia saaneiden ryhmässä suurempi kuin plaseboryhmässä. MEDAL-ohjelman tutkimuksissa etorikoksibia annettiin enimmillään kolmen ja puolen vuoden ajan ja akuutin kivun lyhytaikaisissa tutkimuksissa etorikoksibia annettiin enimmillään seitsemän päivän ajan. Seuraavia haittavaikutuksia on todettu kliinisissä tutkimuksissa, MEDAL-ohjelman tutkimuksissa, akuutin kivun lyhytaikaisissa tutkimuksissa tai lääkkeen kliinisen käytön yhteydessä (ks. Taulukko 1):

Taulukko 1:

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Esiintymistiheys*
<i>Infektiot</i>	kuiva alveoliitti	Yleinen
	gastroenteriitti, ylähengitystieinfektio, virtsatieinfektio	Melko harvinainen
<i>Veri ja imukudos</i>	anemia (ensisijaisesti liittyneenä ruoansulatuskanavan verenvuotoon), leukopenia, trombosytopenia	Melko harvinainen
<i>Immuunijärjestelmä</i>	yliherkkyys ^a ^b	Melko harvinainen
	angioödeema/anafylaktiset/anafylaktoidiset	Harvinainen

	reaktiot mukaan lukien sokki [‡]	
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	ödeema/nesteretentio	Yleinen
	ruokahalun lisääntyminen tai väheneminen, painon nousu	Melko harvinainen
Psyykkiset häiriöt	ahdistuneisuus, masennus, tarkkaavaisuuden heikkeneminen, aistiharhat [‡]	Melko harvinainen
	sekavuus [‡] , levottomuus [‡]	Harvinainen
Hermosto	heitelhuimaus, päänsärky	Yleinen
	makuhäiriöt, unettomuus, parestesiat/hypestesiat, uneliaisuus	Melko harvinainen
Silmät	näön hämärtyminen, sidekalvotulehdus	Melko harvinainen
Kuulo ja tasapainoelin	tinnitus, huimaus	Melko harvinainen
Sydän	sydämentykytys, rytmihäiriö [‡]	Yleinen
	eteisvärinä, sydämen tiheälyöntisyys [‡] , kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, epäspesifiset EKG-muutokset, angina pectoris [‡] , sydäninfarkti [§]	Melko harvinainen
Verisuonisto	kohonnut verenpaine	Yleinen
	punastuminen, aivoinfarkti [§] , TIA-kohtaus, hypertensiivinen kriisi [‡] , verisuonitulehdus [‡]	Melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	bronkospasmi [‡]	Yleinen
	yskä, hengenahdistus, nenäverenvuoto	Melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö	vatsakipu	Hyvin yleinen
	ummetus, ilmavaivat, gastriitti, närästys/happamat röyhtäykset, ripuli, dyspepsia/ruoansulatushäiriöt, pahoinvointi, oksentelu, ruokatorvitulehdus, suun haavaumat	Yleinen
	vatsan turvotus, suolen toiminnan muuttuminen, suun kuivuminen, mahapohjukaissuolihaava, mahahaava, mukaan lukien ruoansulatuskanavan perforaatio ja verenvuoto, ärtynyt paksusuoli, haimatulehdus [‡]	Melko harvinainen
Maksa ja sappi	ALAT-arvon nousu, ASAT-arvon nousu	Yleinen
	hepatiitti [‡]	Harvinainen
	maksan vajaatoiminta [‡] , keltaisuus [‡]	Harvinainen [†]
Iho ja ihonalainen kudos	mustelmat	Yleinen
	kasvojen turvotus, kutina, ihottuma, punoitus [‡] , nokkosihottuma [‡]	Melko harvinainen
	Stevens-Johnsonin syndrooma [‡] , toksinen epidermaalinen nekrolyysi [‡] , toistopunoittuma [‡]	Harvinainen [†]
Luusto, lihakset ja sidekudos	lihaskramppit tai -spasmit, tuki- ja liikuntaelimistön kipu tai jäykkyys	Melko harvinainen

Munuaiset ja virtsatiet	proteinuria, kohonnut seerumin kreatiniini, munuaisten vajaatoiminta/munuaisten toimintahäiriöt [‡] (ks. kohta 4.4)	Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	voimattomuus/väsymys, nuhakuumeen kaltainen tauti	Yleinen
	rintakipu	Melko harvinainen
Tutkimukset	veren ureatyyppiä nouseminen, kreatiinifosfokinaasipitoisuuden nousu, hyperkalemia, uraattiarvon nousu	Melko harvinainen
	veren natriumpitoisuuden pieneneminen	Harvinainen

* Esiintymistiheys: Määriteltä jokaiselle haittavaikutukselle kliinisten tutkimusten tietokannassa raportoitujen tapausten määrän perusteella. Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$).

[‡] Tämä haittavaikutus havaittiin lääkkeen markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa. Sen raportoitu esiintymistiheys on arvioitu kliinisten tutkimusten käyttöaiheen ja hyväksytyyn annoksen mukaan yhdistetyissä tuloksissa havaitun suurimman esiintymistiheyden perusteella.

[†] Esiintymistiheys "Harvinainen" määriteltiin valmisteyhteenvetoja koskevan ohjeen (tark. 2, syyskuu 2009) mukaisesti. Perusteena käytettiin faasin III tutkimusten annoksen ja käyttöaiheen mukaan yhdistettyjen tuloksien analyysistä saatua arviota 95 % luottamusvälin ylärajaa 0 tapaukselle. Yhdistettyjen tuloksien analyysissä etorikoksibilla hoidettujen tutkimushenkilöiden lukumäärä (n) oli 15 470.

β Yliherkkyys kattaa termit "allergia", "lääkeaineallergia", "lääkeaineyliherkkyys", "yliherkkyys", "tarkemmin määrittämätön yliherkkyys", "yliherkkyysreaktio" ja "epäspesifinen allergia".

\S Pitkäkestoisten plasebo- ja aktiiviväikekontrolloitujen kliinisten tutkimusten analyysien perusteella, selektiivisiin COX 2 -estäjiin liittyy lisääntynyt vakavien tromboottisten valtimotapahtumien, mukaan lukien sydän- ja aivoinfarktin vaara. Tämänhetkisten tutkimustietojen mukaan tällaisten haittavaikutusten absoluuttisen riskin lisääntyminen ei todennäköisesti ole yli 1 %/vuosi (melko harvinainen).

Ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä on todettu seuraavia vakavia haittavaikutuksia, joiden mahdollisuutta ei voida sulkea pois etorikoksibin käytön yhteydessä: munuaistoksisuus, mm. interstitiaalinfriitti ja nefroottinen oireyhtymä.

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa etorikoksibin antaminen enimmillään 500 mg:n kerta-annoksina ja enimmillään 150 mg:n vuorokausiannoksina 21 vuorokauden ajan ei aiheuttanut merkittäviä toksisia vaikutuksia. Etorikoksibia käytettäessä on raportoitu akuutteja yliannostustapauksia, mutta useimmissa tapauksissa ei raportoitu haittavaikutuksia. Yleisimmin todetut haittavaikutukset olivat yhdenmukaisia etorikoksibin turvallisuusprofiilin kanssa (esim. ruoansulatuskanavan haitat, sydän- ja munuaishaitat).

Yliannostus on syytä hoitaa tavanomaisin toimenpitein, esim. poistaa imeytymätön lääke ruoansulatuskanavasta, seurata potilaan kliinistä tilaa ja tarpeen mukaan aloittaa elintoimintoja tukeva hoito.

Etorikoksibi ei poistu verestä hemodialyysissä; etorikoksibin poistumisesta verestä peritoneaalidialyysissä ei tiedetä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Tulehduskipu- ja reumalääkkeet, ei-steroidit, koksibit.
ATC-koodi: M01AH05.

Vaikutusmekanismi

Etorikoksibi on suun kautta otettava, kliinisellä annosalueellaan selektiivinen syklo-oksigenaasi 2:n (COX 2) estäjä.

Kaikissa kliinis-farmakologisissa tutkimuksissa etorikoksibi inhiboi annosvasteisesti syklo-oksigenaasi 2:ta ilman syklo-oksigenaasi 1:n inhibitiota. Enimmäisvuorokausiannos oli 150 mg. Etorikoksibi ei estänyt mahalaukun prostaglandiinisynteesiä eikä vaikuttanut trombosyyttien toimintaan.

Syklo-oksigenaasi osallistuu prostaglandiinien muodostukseen. Entsyymistä tunnetaan kaksi isoentsyymiä: syklo-oksigenaasi 1 ja syklo-oksigenaasi 2. COX 2 -isoentsyymien on osoitettu indusoituvan tulehdusta edistävien ärsykkeiden vaikutuksesta, ja sen on esitetty olevan avainasemassa kipua, tulehdusta ja kuumetta välittävien prostanooidien synteesissä. Syklo-oksigenaasi 2 –isoentsyymi vaikuttaa myös ovulaatioon, munasolun kiinnittymiseen ja ductus arteriosuksen sulkeutumiseen sekä munuaistoiminnan säätelyyn ja keskushermoston toimintoihin (kuumeen induktioon, kivun aistimiseen ja kognitiivisiin toimintoihin). Syklo-oksigenaasi 2:lla saattaa olla myös merkitystä haavaumien paranemisessa. Syklo-oksigenaasi 2:ta on löydetty ihmisen mahalaukun haavaumia ympäröivästä kudoksesta, mutta sen merkitystä haavaumien paranemisessa ei ole tutkimuksin vahvistettu.

Kliininen teho ja turvallisuus

Teho

Nivelrikkoa sairastavilla potilailla 60 mg etorikoksibia kerran vuorokaudessa lievensi merkittävästi kipuja ja paransi potilaiden arviota tautinsa vaikeusasteesta. Nämä myönteiset vaikutukset alkoivat jo toisena hoitovuorokautena, ja ne säilyivät jopa 52 viikon pituisen hoidon ajan. Tutkimuksissa, joissa potilaat saivat etorikoksibia 30 mg kerran vuorokaudessa, etorikoksibihoito osoittautui huomattavasti tehokkaammaksi kuin plasebohoito 12 viikon pituisen hoidon ajan (hoidon tehoa arvioitiin vastaavalla tavalla kuin yllä mainituissa tutkimuksissa). Etorikoksibin annosta selvittävässä tutkimuksessa 60 mg:n etorikoksibiannos paransi merkittävästi enemmän kolmea ensisijaista päätetapahtumaa kuin 30 mg:n etorikoksibiannos kuuden viikon pituisen hoidon ajan. 30 mg:n etorikoksibiannosta ei ole tutkittu käsien nivelrikon hoidossa.

Nivelreumaa sairastavilla potilailla sekä 60 mg että 90 mg etorikoksibia kerran vuorokaudessa lievensivät merkittävästi kipuja ja tulehdusta ja paransivat merkittävästi liikkumiskykyä. Tutkimuksissa, joissa arvioitiin 60 mg:n ja 90 mg:n annoksia, nämä myönteiset vaikutukset säilyivät 12 viikon pituisten hoitajaksojen ajan.

Tutkimuksessa, jossa 60 mg:n annosta verrattiin 90 mg:n annokseen, sekä 60 mg etorikoksibia kerran vuorokaudessa että 90 mg etorikoksibia kerran vuorokaudessa olivat tehokkaampia kuin plasebo. 90 mg:n annos oli tehokkaampi kuin 60 mg:n annos, kun mittarina käytettiin potilaan omaa arviota kivusta (Patient Global Assessment of Pain) (0–100 mm:n kipujana) ja keskimääräinen paraneminen oli -2,71 mm (95 % CI: -4,98 mm, -0,45 mm).

Potilailla, joilla oli akuutti kihtihoitus, 120 mg etorikoksibia kerran vuorokaudessa kahdeksan vuorokauden ajan lievensi keskivaikeaa ja erittäin kovaa nivelkipua sekä tulehdusta yhtä tehokkaasti kuin 50 mg indometasiinia kolmesti vuorokaudessa. Kivun lieveneminen alkoi jo neljä tuntia hoidon aloittamisesta.

Selkärankareumaa sairastavilla potilailla etorikoksibi 90 mg kerran vuorokaudessa lievensi merkittävästi selkärangan kipua, tulehdusta ja jäykkyyttä sekä paransi sen toimintaa. Etorikoksibin suotuista vaikutuksia havaittiin jo toisena hoitopäivänä ja se säilyi koko 52 viikon tutkimusjakson ajan. Kun 60 mg:n annosta verrattiin toisessa tutkimuksessa 90 mg:n annokseen, 60 mg etorikoksibia vuorokaudessa ja 90 mg etorikoksibia vuorokaudessa olivat yhtä tehokkaita kuin 1000 mg naprokseenia vuorokaudessa. Niillä potilailla, jotka eivät saaneet riittävää vastetta annoksella 60 mg vuorokaudessa 6 viikon ajan, annoksen nostaminen tasolle 90 mg vuorokaudessa paransi spinaalisen kivun intensiteetin pistemäärää (0–100 mm:n kipujana) verrattuna hoidon jatkamiseen annoksella 60 mg vuorokaudessa ja keskimääräinen paraneminen oli -2,70 mm (95 % CI: -4,88 mm, -0,52 mm).

Hammaskirurgisen toimenpiteen jälkeisen kivun hoidosta tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa etorikoksibia annettiin 90 mg kerran vuorokaudessa enintään kolmen vuorokauden ajan. Niiden potilaiden alaryhmässä, joilla esiintyi kohtalaista kipua lähtötilanteessa, etorikoksibi (90 mg) lievitti kipua yhtä tehokkaasti kuin ibuprofeeni (600 mg) (etorikoksibi 16,11, ibuprofeeni 16,39; $p = 0,722$) ja tehokkaammin kuin parasetamoli/kodeiini (600 mg/60 mg) (11,00; $p < 0,001$) ja plasebo (6,84; $p < 0,001$), kun mittarina oli tehokas kivun lievittyminen (total pain relief) kuuden ensimmäisen tunnin aikana lääkkeen ottamisesta (TOPAR6). Niiden potilaiden osuus, jotka raportoivat käyttäneensä lisälääkkeitä ensimmäisen vuorokauden aikana tutkimuslääkkeen ottamisen jälkeen, oli etorikoksibiryhmässä (90 mg) 40,8 %, ibuprofeeniryhmässä (600 mg 6 tunnin välein) 25,5 % ja parasetamoli/kodeiini-ryhmässä (600 mg/60 mg 6 tunnin välein) 46,7 %. Plaseboryhmässä vastaava luku oli 76,2 %. Tässä tutkimuksessa etorikoksibin (90 mg) vaikutus (havaittava kivun lievitys) alkoi 28 minuutin (mediaani) kuluttua lääkkeen ottamisesta.

Turvallisuus

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

MEDAL-ohjelma oli prospektiivisesti suunniteltu kardiovaskulaarista turvallisuutta kartoittava ohjelma, joka koostui kolmen satunnaistetun, kaksoissokkoutetun vaikuttavalla vertailuaineella kontrolloidun tutkimuksen, MEDAL, EDGE II ja EDGE, yhdistetyistä tuloksista.

MEDAL-tutkimus oli kardiovaskulaarisia vaikutuksia kartoittava päätetapahtumista riippuva tutkimus. Siinä oli mukana 17 804 nivelrikko- ja 5700 nivelreumapotilasta, jotka saivat etorikoksibia 60 mg/vrk (nivelrikko) tai 90 mg/vrk (nivelrikko ja nivelreuma) tai diklofenaakkia 150 mg/vrk keskimäärin 20,3 kuukauden ajan (enintään 42,3 kuukautta, mediaani 21,3 kuukautta). Tässä tutkimuksessa rekisteröitiin vain vakavat haittatapahtumat ja mistä tahansa haittatapahtumasta johtuneet hoidon keskeyttämiset.

EDGE- ja EDGE II -tutkimuksissa verrattiin etorikoksibin ja diklofenaakin siedettävyyttä ruoansulatuskanavassa. EDGE-tutkimuksessa oli mukana 7111 nivelrikkopotilasta, jotka saivat etorikoksibia 90 mg/vrk (1,5-kertainen annos nivelriikon suositusannokseen verrattuna) tai

diklofenaakkia 150 mg/vrk keskimäärin 9,1 kuukauden ajan (enintään 16,6 kuukautta, mediaani 11,4 kuukautta). EDGE II -tutkimuksessa oli mukana 4086 nivelreumapotilasta, jotka saivat etorikoksibia 90 mg/vrk tai diklofenaakkia 150 mg/vrk keskimäärin 19,2 kuukauden ajan (enintään 33,1 kuukautta, mediaani 24 kuukautta).

Yhdistettyihin tietoihin perustuva MEDAL-ohjelma käsitti 34 701 nivelrikkoa tai nivelreumaa sairastavaa potilasta, jotka saivat hoitoa keskimäärin 17,9 kuukauden ajan (enintään 42,3 kuukautta, mediaani 16,3 kuukautta). Heistä noin 12 800 potilasta sai hoitoa yli 24 kuukauden ajan. Ohjelmaan mukaan otetuilla potilailla oli eri tyyppisiä kardiovaskulaarisia ja ruoansulatuskanavan riskitekijöitä lähtötilanteessa. Potilaat, joilla oli hiljattain ollut sydäninfarkti tai joille oli tehty sepelvaltimon ohitusleikkaus tai pallolaajennus tutkimukseen ottoa edeltäneiden 6 kuukauden aikana, suljettiin pois. Mahalaukun limakalvoa suojaavan lääkityksen ja pienten asetyylisalisyylihapponosten käyttö oli tutkimuksissa sallittua.

Yleinen turvallisuus:

Etorikoksibihoidon ja diklofenaakkihoidon välillä ei ollut merkitsevää eroa tromboottisten sydän- ja verisuonitapahtumien määrässä. Sydän- ja munuaisperäisiä tapahtumia todettiin useammin etorikoksibiryhmässä kuin diklofenaakkiryhmässä ja tämä vaikutus oli suhteessa annokseen (ks. kyseiset tulokset alla). Ruoansulatuskanavaan ja maksaan kohdistuvat haittatapahtumat olivat yleisempiä diklofenaakkiryhmässä kuin etorikoksibiryhmässä. EDGE- ja EDGE II -tutkimuksessa haittavaikutukset olivat yleisempiä etorikoksibiryhmässä kuin diklofenaakkiryhmässä. MEDAL-tutkimuksessa vakavat tai hoidon keskeyttämiseen johtaneet haittavaikutukset olivat yleisempiä etorikoksibiryhmässä kuin diklofenaakkiryhmässä.

Kardiovaskulaariseen turvallisuuteen liittyvät tulokset:

Vahvistetut vakavat tromboottiset kardiovaskulaariset haittatapahtumat (sydäntapahtumat ja aivoverenkierron ja perifeerisen verenkierron tapahtumat) olivat yhtä yleisiä etorikoksibia ja diklofenaakkia saaneissa ryhmissä, ja yhteenveto tuloksista on esitetty alla olevassa taulukossa. Etorikoksibin ja diklofenaakin välillä ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa tromboottisten tapahtumien ilmaantuvuudessa missään analysoidussa alaryhmässä, kuten ei myöskään lähtötilanteen kardiovaskulaarisen riskin mukaan luokitelluissa potilasryhmissä. Erikseen tarkasteltuna vahvistettujen vakavien tromboottisten kardiovaskulaaristen haittatapahtumien suhteellinen vaara oli sama, kun etorikoksibiannoksena oli 60 mg tai 90 mg ja diklofenaakkiannoksena 150 mg.

Taulukko 2: Vahvistettujen tromboottisten kardiovaskulaaritapahtumien ilmaantuvuus (yhdistettyihin tietoihin perustuva MEDAL-ohjelma)

	Etorikoksibi (n = 16 819) 25 836 potilasvuotta	Diklofenaakki (n = 16 483) 24 766 potilasvuotta	Hoitojen vertailu
	Ilmaantuvuus[†] (95 % CI)	Ilmaantuvuus[†] (95 % CI)	Suhteellinen riski (95 % CI)
Vahvistetut vakavat tromboottiset kardiovaskulaariset haittatapahtumat			
Per-protocol	1,24 (1,11, 1,38)	1,30 (1,17, 1,45)	0,95 (0,81, 1,11)
Intent-to-treat	1,25 (1,14, 1,36)	1,19 (1,08, 1,30)	1,05 (0,93, 1,19)
Vahvistetut sydäntapahtumat			
Per-protocol	0,71 (0,61, 0,82)	0,78 (0,68, 0,90)	0,90 (0,74, 1,10)
Intent-to-treat	0,69 (0,61, 0,78)	0,70 (0,62, 0,79)	0,99 (0,84, 1,17)
Vahvistetut aivoverenkierron tapahtumat			
Per-protocol	0,34 (0,28, 0,42)	0,32 (0,25, 0,40)	1,08 (0,80, 1,46)
Intent-to-treat	0,33 (0,28, 0,39)	0,29 (0,24, 0,35)	1,12 (0,87, 1,44)

Vahvistetut perifeerisen verenkierron tapahtumat			
Per-protocol	0,20 (0,15, 0,27)	0,22 (0,17, 0,29)	0,92 (0,63, 1,35)
Intent-to-treat	0,24 (0,20, 0,30)	0,23 (0,18, 0,28)	1,08 (0,81, 1,44)

†Tapahtumia / 100 potilasvuotta, CI = luottamusväli
n = potilaiden kokonaismäärä, joka mukana per-protocol -populaatiossa

Per-protocol: Kaikki tapahtumat tutkimushoidon aikana tai 14 päivän kuluessa hoidon lopettamisen jälkeen (poissuljettuna potilaat, jotka ottivat alle 75 % tutkimuslääkkeestä tai käyttivät muuta kuin tutkittavaa tulehduskipulääkettä yli 10 % ajasta).

Intent-to-treat: Kaikki vahvistetut tapahtumat tutkimuksen päättymiseen saakka (mukana myös potilaat, jotka mahdollisesti käyttivät muuta kuin tutkimuslääkettä tutkimuslääkkeen lopettamisen jälkeen). Satunnaistettujen potilaiden kokonaismäärä, n = 17 412 etorikoksibilla ja 17 289 diklofenaakilla.

Kardiovaskulaarikuolleisuus, samoin kuin kokonaiskuolleisuuskin, oli etorikoksibia ja diklofenaakkia saaneissa ryhmissä samansuuruinen.

Sydän- ja munuaisperäiset tapahtumat:

Noin 50 prosentilla MEDAL-tutkimukseen otetuista potilaista esiintyi hypertensiota lähtötilanteessa. Tässä tutkimuksessa hypertensioon liittyneistä haittatapahtumista johtuneet hoidon keskeyttämiset olivat tilastollisesti merkittävästi yleisempiä etorikoksibia kuin diklofenaakkia saaneilla potilailla. Sydämen kongestiiviseen vajaatoimintaan liittyneitä haittatapahtumia (hoidon keskeyttämisiä ja vakavia tapahtumia) esiintyi etorikoksibia 60 mg/vrk saaneilla potilailla yhtä yleisesti kuin diklofenaakkia 150 mg/vrk saaneilla, mutta etorikoksibia 90 mg/vrk saaneilla potilailla nämä tapahtumat olivat yleisempiä kuin diklofenaakkia 150 mg/vrk saaneilla (ero oli tilastollisesti merkittävä etorikoksibin 90 mg:n annoksen ja diklofenaakin 150 mg:n annoksen välillä MEDAL-tutkimuksen nivelrikkoryhmässä). Vahvistettuja sydämen kongestiiviseen vajaatoimintaan liittyneitä haittatapahtumia (vakavat tapahtumat ja tapahtumat, jotka johtivat sairaalahoitoon tai ensiavussa käyntiin) esiintyi etorikoksibia saaneilla potilailla yleisemmin kuin diklofenaakkia 150 mg/vrk saaneilla potilailla, mutta ero ei ollut tilastollisesti merkittävä. Vaikutus oli suhteessa annokseen. Ödeemaan liittyneistä haittatapahtumista johtuneita hoidon keskeyttämisiä esiintyi etorikoksibia saaneilla potilailla yleisemmin kuin diklofenaakkia 150 mg/vrk saaneilla potilailla ja vaikutus oli suhteessa annokseen (tilastollisesti merkittävä etorikoksibiannoksella 90 mg mutta ei annoksella 60 mg).

EDGE- ja EDGE II -tutkimusten sydän- ja munuaisvaikutuksia koskevat tulokset olivat yhdenmukaisia MEDAL-tutkimuksessa kuvattujen kanssa.

MEDAL-ohjelmaan kuuluvissa tutkimuksissa etorikoksibihoidon (60 mg ja 90 mg) absoluuttinen keskeyttämisprosentti oli kaikissa hoitoryhmissä korkeintaan 2,6 % hypertension vuoksi, korkeintaan 1,9 % ödeeman vuoksi ja korkeintaan 1,1 % sydämen kongestiivisen vajaatoiminnan vuoksi. Keskeyttämisiä oli enemmän etorikoksibiannoksella 90 mg kuin annoksella 60 mg.

Siedettävyyden ruoansulatuskanavassa MEDAL-ohjelmassa:

Mistä tahansa ruoansulatuskanavan kliinisestä haittatapahtumasta (esim. ruoansulatushäiriöt, vatsakipu, haavaumat) johtuvia hoidon keskeyttämisiä esiintyi merkittävästi vähemmän etorikoksibia kuin diklofenaakkia saaneilla potilailla kaikissa kolmessa MEDAL-ohjelmaan kuuluvassa tutkimuksessa. Ruoansulatuskanavan kliinisistä haittatapahtumista johtuneita hoidon keskeyttämisiä oli koko tutkimusjakson aikana sataa potilasvuotta kohti: 3,23 etorikoksibiryhmässä ja 4,96

diklofenaakkiryhmässä MEDAL-tutkimuksessa, 9,12 etorikoksibi- ja 12,28 diklofenaakkiryhmässä EDGE-tutkimuksessa ja 3,71 etorikoksibi- ja 4,81 diklofenaakkiryhmässä EDGE II -tutkimuksessa.

Turvallisuus ruoansulatuskanavassa MEDAL-ohjelmassa:

Ylemmän ruoansulatuskanavan tapahtumiksi määriteltiin perforaatio, haavauma ja verenvuoto. Komplisoituneiksi ylemmän ruoansulatuskanavan tapahtumiksi määriteltiin perforaatiot, obstruktiot ja komplisoitunut verenvuoto ja komplisoitumattomiksi tapahtumiksi komplisoitumattomat verenvuodot ja komplisoitumattomat haavaumat. Ylemmän ruoansulatuskanavan tapahtumien kokonaismäärä oli merkittävästi pienempi etorikoksibiryhmässä kuin diklofenaakkiryhmässä. Komplisoituneiden tapahtumien määrässä ei ollut merkittävää eroa etorikoksibin ja diklofenaakin välillä. Ylemmän ruoansulatuskanavan vuototapahtumien (sekä komplisoituneita että komplisoitumattomia) määrässä ei ollut merkittävää eroa etorikoksibin ja diklofenaakin välillä. Etorikoksibin hyöty ylemmän ruoansulatuskanavan kannalta diklofenaakkiin verrattuna ei ollut tilastollisesti merkittävä potilailla, jotka käyttivät samanaikaisesti pientä asetyylisalisyylihapoannosta (noin 33 % potilaista).

Vahvistettujen komplisoituneiden ja komplisoitumattomien ylemmän ruoansulatuskanavan kliinisten tapahtumien (perforaatioiden, haavaumien ja verenvuotojen) määrä sataa potilasvuotta kohti oli etorikoksibia saaneilla potilailla 0,67 (95 % luottamusväli 0,57; 0,77) ja diklofenaakkia saaneilla 0,97 (95 % luottamusväli 0,85; 1,10), joten suhteellinen riski on 0,69 (95 % luottamusväli 0,57; 0,83).

Vahvistettujen ylemmän ruoansulatuskanavan tapahtumien ilmaantuvuutta tarkasteltiin iäkkäiden potilaiden ryhmissä, ja niiden todettiin vähentyneen eniten ≥ 75 -vuotiaiden ikäryhmässä (etorikoksibia saaneilla potilailla 1,35 [95 % luottamusväli 0,94; 1,87] ja diklofenaakkia saaneilla 2,78 [95 % luottamusväli 2,14; 3,56] tapahtumaa sataa potilasvuotta kohti).

Vahvistettujen alemman ruoansulatuskanavan kliinisten tapahtumien (ohut- tai paksusuolen perforaatioiden, obstruktioiden tai verenvuotojen) esiintyvyydessä ei ollut merkittävää eroa etorikoksibia ja diklofenaakkia saaneiden potilaiden välillä.

Maksaan kohdistuvat vaikutukset MEDAL-ohjelmassa:

Etorikoksibihoitoon liittyi tilastollisesti merkittävästi vähemmän maksan haittavaikutuksista johtuneita hoidon keskeyttämisistä kuin diklofenaakkihoitoon. Yhdistettyihin tuloksiin perustuvassa MEDAL-ohjelmassa 0,3 % etorikoksibia ja 2,7 % diklofenaakkia saaneista potilaista keskeytti hoidon maksaan kohdistuneiden haittavaikutusten vuoksi. Ilmaantuvuus sataa potilasvuotta kohti oli etorikoksibia saaneilla potilailla 0,22 ja diklofenaakkia saaneilla 1,84 (p-arvo oli $< 0,001$, kun etorikoksibia verrattiin diklofenaakkiin). Useimmat MEDAL-ohjelmassa todetut maksan haittavaikutukset eivät kuitenkaan olleet vakavia.

Muut turvallisuustiedot – tromboottiset sydän- ja verisuonitapahtumat

Muissa kliinisissä tutkimuksissa kuin MEDAL-ohjelman mukaisissa tutkimuksissa noin 3100 potilasta sai vähintään 60 mg etorikoksibia vuorokaudessa vähintään 12 viikon ajan. Vahvistettujen vakavien tromboottisten sydän- ja verisuonitapahtumien ilmaantuvuudessa ei havaittu eroa vähintään 60 mg etorikoksibia saaneiden potilaiden ja plaseboa tai muuta ei-steroidaalista tulehduskipulääkettä (ei naprokseenia) saaneiden potilaiden välillä. Tapahtumien ilmaantuvuus oli kuitenkin suurempi etorikoksibia saaneilla potilailla kuin 500 mg naprokseenia kahdesti vuorokaudessa saaneilla potilailla. Eräiden syklo-oksigenaasi 1:tä inhiboivien ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden ja syklo-oksigenaasi 2:n selektiivisten inhibiittoreiden välinen ero niiden trombosyyttien aggregaatiota estävässä vaikutuksessa saattaa olla kliinisesti merkittävä hoidettaessa potilaita, joilla on suuri tromboembolioiden vaara. Selektiiviset COX 2 -estäjät vähentävät systeemisen (ja siten mahdollisesti endoteelisen) prostasyklinin muodostumista vaikuttamatta verihutaleiden tromboksaanisynteesiin. Näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei ole osoitettu.

Muut turvallisuustiedot – ruoansulatuskanavan tapahtumat

Kahdessa 12 viikon kestoisessa kaksoissokkoutetussa endoskopiitutkimuksessa mahapohjukaissuolihaavan ilmaantuvuus oli merkitsevästi pienempi potilailla, jotka olivat saaneet 120 mg etorikoksibia kerran vuorokaudessa, kuin potilailla, jotka olivat saaneet joko 500 mg naprokseenia kahdesti vuorokaudessa tai 800 mg ibuprofeenia kolmesti vuorokaudessa. Maha-pohjukaissuolihaavan ilmaantuvuus oli suurempi etorikoksibia saaneilla potilailla kuin plaseboa saaneilla potilailla.

Munuaisten toimintaa koskeva tutkimus – iäkkäät potilaat

Randomoituun, kaksoissokkoutettuun, plasebokontrolloituun rinnakkaisryhmätutkimukseen osallistui 60–85-vuotiaita henkilöitä, jotka olivat natriumdieetillä (200 mmol/vrk). Tutkimuksessa arvioitiin 15 vuorokautta kestäneen etorikoksibi- (90 mg), selekoksibi- (200 mg kahdesti vuorokaudessa), naprokseeni- (500 mg kahdesti vuorokaudessa) ja plasebohoidon vaikutusta virtsan natriumin eritykseen, verenpaineeseen ja muihin munuaisten toimintaa mittaaviin muuttujiin.

Etorikoksibin, selekoksibin ja naprokseenin vaikutukset virtsan natriumin eritykseen olivat samanlaiset koko kahden viikon hoidon ajan. Kaikki aktiivivertailuaineet aiheuttivat systolisen verenpaineen kohoamisen verrattuna plaseboon. Etorikoksibihoitoon liittyi kuitenkin tilastollisesti merkitsevä verenpaineen nousu hoidon 14. päivänä verrattuna selekoksibiin ja naprokseeniin (keskimääräinen muutos systolisen verenpaineen lähtötasosta: etorikoksibi 7,7 mmHg, selekoksibi 2,4 mmHg, naprokseeni 3,6 mmHg).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta annettu etorikoksibi imeytyy hyvin. Valmisteen absoluuttinen hyötyosuus on noin 100 %. Kun paastonneille aikuisille annettiin etorikoksibia 120 mg kerran vuorokaudessa ja lääkkeen pitoisuus oli saavuttanut vakaan tilan, huippupitoisuus plasmassa (geometrinen keskiarvo C_{max} = 3,6 mikrog/ml) todettiin noin yhden tunnin kuluttua (T_{max}) annoksen antamisesta. Pitoisuuskäyrän alle jäävän pinta-alan ($AUC_{0-24 h}$) geometrinen keskiarvo oli 37,8 mikrog•h/ml. Etorikoksibin farmakokinetiikka on lineaarinen käytetyllä annosalueella.

Ruoalla (runsasrasvainen ateria) ei ollut vaikutusta etorikoksibin imeytyvään osaan 120 mg:n annoksesta. Ruoka vaikutti etorikoksibin imeytymisnopeuteen: C_{max} -arvo pieneni 36 % ja T_{max} piteni kahdella tunnilla. Näitä havaintoja ei pidetä kliinisesti merkittävinä. Kliinisissä lääketutkimuksissa etorikoksibi annosteltiin ruokailuista riippumattomasti.

Jakautuminen

Kun etorikoksibin pitoisuus ihmisen plasmassa on 0,05-5 mikrog/ml, noin 92 % etorikoksibista on sitoutuneena plasman proteiineihin. Etorikoksibin vakaan tilan jakaantumistilavuus (V_{dss}) on noin 120 l.

Etorikoksibi läpäisee rotan ja kaniinin istukan sekä rotan veri-aivoesteen.

Biotransformaatio

Etorikoksibi metaboloituu voimakkaasti siten, että alle 1 % annoksesta erittyy muuttumattomana yhdisteenä virtsaan. Etorikoksibin merkittävintä metaboliareittiä 6'-hydroksimetyyli-johdannaiseksi katalysoivat sytokromi P-450-isoentsyymit. Isoentsyymi 3A4 osallistuu etorikoksibin metaboliaan *in vivo*. *In vitro* -tutkimukset osoittavat, että isoentsyymeistä myös 2D6, 2C9, 1A2 ja 2C19 katalysoivat päämetaboliareittiä. Näiden isoentsyymien kvantitatiivisia osuuksia ei ole tutkittu *in vivo*.

Ihmisellä on tunnistettu viisi etorikoksibin metaboliittia. Etorikoksibin päämetaboliitti on

6'-karboksyylihapo-johdannainen, joka muodostuu 6'-hydroksimetyyli-johdannaisen edelleen hapettuessa. Näillä päämetaboliiteilla joko ei ole lainkaan mitattavissa olevaa aktiivisuutta, tai niillä on vain heikko syklo-oksigenaasi 2:ta inhiboiva aktiivisuus. Kumpikaan näistä metaboliiteista ei inhiboi syklo-oksigenaasi 1 -entsyymiä.

Eliminaatio

Kun terveille koehenkilöille annettiin laskimoon 25 mg radioaktiivisesti merkittyä etorikoksibia, 70 % radioaktiivisuudesta erittyi virtsaan ja 20 % ulosteiden mukana. Erittyneet yhdisteet olivat pääasiassa etorikoksibin metaboliitteja. Vähemmän kuin 2 % annoksesta erittyi muuttumattomana yhdisteenä. Etorikoksibi poistuu elimistöstä lähes yksinomaan metaboloituneena virtsan mukana. Kun etorikoksibia annetaan 120 mg kerran vuorokaudessa, etorikoksibipitoisuus saavuttaa vakaan tilan seitsemässä vuorokaudessa. Kumulaatiosuhde on noin 2, jota vastaava puoliintumisaika on noin 22 tuntia. Laskimoon annetun 25 mg:n etorikoksibiannoksen arvioitu plasmapuhdistuma on noin 50 ml/min.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat: Lääkkeen farmakokinetiikka on samankaltainen iäkkäillä (65-vuotiailla ja tätä vanhemmilla) ja nuoremmilla potilailla.

Sukupuoli: Etorikoksibin farmakokinetiikka on samankaltainen miehillä ja naisilla.

Heikentynyt maksan toiminta: Keskimääräinen AUC-arvo oli noin 16 % suurempi lievää maksan toimintahäiriötä (Child-Pugh -pistemäärä 5-6) sairastavilla potilailla, joille annettiin 60 mg etorikoksibia kerran vuorokaudessa, kuin saman annoksen saaneilla terveillä koehenkilöillä. Keskimääräinen AUC-arvo oli samaa luokkaa keskivaikeaa maksan toimintahäiriötä (Child-Pugh -pistemäärä 7-9) sairastavilla potilailla, joille annettiin 60 mg etorikoksibia *joka toinen päivä*, kuin terveillä koehenkilöillä, joille annettiin 60 mg etorikoksibia kerran vuorokaudessa. Etorikoksibin annosta 30 mg kerran vuorokaudessa ei ole tutkittu tällä potilasryhmällä. Vaikea-asteista maksan toimintahäiriötä (Child-Pugh -pistemäärä vähintään 10) sairastavilla potilailla ei ole tehty kliinisiä eikä farmakokineettisiä etorikoksibitutkimuksia. (Ks. kohdat 4.2 ja 4.3.)

Heikentynyt munuaisten toiminta: Etorikoksibin farmakokinetiikka 120 mg:n kerta-annoksen jälkeen ei ollut merkittävästi erilainen keskivaikeaa tai vaikea-asteista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ja loppuvaiheeseen edennyttä munuaistautia sairastavilla hemodialyysipotilailla kuin terveillä koehenkilöillä. Hemodialyysin vaikutus lääkkeen poistumiseen oli merkityksetön (dialyysipuhdistuma noin 50 ml/min). (Ks. kohdat 4.3 ja 4.4.)

Lapsipotilaat: Etorikoksibin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu alle 12-vuotiailla lapsilla.

Nuorilla (n = 16; ikä 12–17 vuotta) tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa lääkkeen farmakokinetiikka oli samankaltainen 40–60 kg painavilla nuorilla, joille annettiin 60 mg etorikoksibia kerran vuorokaudessa, ja yli 60 kg painavilla nuorilla, joille annettiin 90 mg etorikoksibia kerran vuorokaudessa, kuin aikuisilla, joille annettiin 90 mg etorikoksibia kerran vuorokaudessa. Etorikoksibin turvallisuutta ja tehokkuutta lapsipotilailla ei ole tutkittu (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliinisissä tutkimuksissa etorikoksibi ei ole osoittautunut genotoksiseksi. Etorikoksibilla ei ollut karsinogeenista vaikutusta hiiriin. Rotille kehittyi hepatosellulaarisia ja kilpirauhasen follikkelisolujen adenomia, kun niille annettiin etorikoksibia noin kahden vuoden ajan vuorokausiannoksena, joka oli

yli kaksinkertainen ihmisen vuorokausiannoksen (90 mg) aikaansaamaan systeemiseen altistukseen verrattuna. Näiden rotilla havaittujen hepatosellulaaristen ja kilpirauhasen follikkelisolujen adenoomien katsotaan johtuvan rotalle ominaisesta maksan sytokromi P-450 –entsyymien indusoitumisesta. Etorikoksibin ei ole todettu indusoivan ihmisen maksan sytokromi 3A -isoentsyymejä.

Rotilla etorikoksibin aiheuttama ruoansulatuskanavaan kohdistuva toksisuus lisääntyi annoksen kasvaessa ja altistuksen pidentyessä. Neljätoista viikkoa kestäneessä toksisuustutkimuksessa etorikoksibi aiheutti ruoansulatuskanavan haavaumia rotille annoksilla, joiden aikaansaama altistus oli suurempi kuin ihmisen terapeutin annoksen aikaansaama altistus. Myös 53- ja 106-viikkoisissa toksisuustutkimuksissa havaittiin ruoansulatuskanavan haavaumia etorikoksibialtistuksilla, jotka olivat verrattavissa ihmisellä terapeutilla annoksella aiheutettuun altistukseen. Koirilla suuri etorikoksibialtistus aiheutti poikkeavuuksia munuaisissa ja ruoansulatuskanavassa.

Lisääntymistoksisuustutkimuksissa etorikoksibi ei ollut teratogeeninen rotalle annoksella 15 mg/kg/vrk (annos oli noin puolitoistakertainen 90 mg:n vuorokausiannoksen ihmisellä aikaansaamaan systeemiseen altistukseen verrattuna). Kaniineilla todettiin hoitoon liittyviä kardiovaskulaarisia epämuodostumia altistustasoilla, jotka olivat alle ihmisen vuorokausiannoksen (90 mg) aikaansaaman kliinisen altistuksen. Sikiöissä ei kuitenkaan havaittu etorikoksibihoitoon liittyviä ulkoisia tai luuston epämuodostumia. Rotilla ja kaniineilla implantaation jälkeinen kuolleisuus suureni annoksesta riippuen altistuksen ollessa puolitoistakertainen tai tätä suurempi ihmisen altistukseen verrattuna (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Imettävillä rotilla maitoon erittyvän etorikoksibin pitoisuus on noin kaksinkertainen verrattuna plasman etorikoksibipitoisuuteen. Kun imettävät rotat olivat saaneet etorikoksibia, poikasten paino laski.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Vedetön kalsiumvetyfosfaatti

Mikrokiteinen selluloosa

Povidoni K29-32

Magnesiumstearaatti

Kroskarmelloosinatrium

Tabletin päällyste:

Hypromelloosi

Laktoosimonohydraatti

Titaanidioksidi (E171)

Triasetiini

30 mg:n, 60 mg:n ja 120 mg:n tabletit sisältävät lisäksi:

Indigokarmiinilakkaa (E132)

Keltaista rautaoksidia (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

OPA/Alumiini/PVC/Alumiini-läpipainopakkaus.

HDPE-purkki, jossa on lapsiturvallinen kuivatusainetta sisältävä (silikageeli) polypropyleenikierrekorkki .

Pakkauskoot: 5, 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Kööpenhamina S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

30 mg tabletti: 31730
60 mg tabletti: 31731
90 mg tabletti: 31732
120 mg tabletti: 31733

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18.05.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.01.2017