

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Etoricoxib Orion 30 mg kalvopäällysteiset tabletit
Etoricoxib Orion 60 mg kalvopäällysteiset tabletit
Etoricoxib Orion 90 mg kalvopäällysteiset tabletit
Etoricoxib Orion 120 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosimonohydraatti (0,8 mg 30 mg:n tableteissa, 1,7 mg 60 mg:n tableteissa, 2,5 mg 90 mg:n tableteissa, 3,4 mg 120 mg:n tableteissa).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

30 mg tabletit: Sinertävänvihreä, pyöreä, kaksoiskupera, halkaisija 6 mm, tabletin toisella puolella kaiverrus ”443” ja toisella puolella ”L”.

60 mg tabletit: Vihreä, pyöreä, kaksoiskupera, halkaisija 8 mm, tabletin toisella puolella kaiverrus ”444” ja toisella puolella ”L”.

90 mg tabletit: Valkoinen tai lähes valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera, halkaisija 9 mm, tabletin toisella puolella kaiverrus ”445” ja toisella puolella ”L”.

120 mg tabletit: Vaaleanvihreä, pyöreä, kaksoiskupera, halkaisija 10 mm, tabletin toisella puolella kaiverrus ”446” ja toisella puolella ”L”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Etoricoxib Orion on tarkoitettu aikuisten ja 16 vuotta täyttäneiden nuorten nivelrikon, nivelreuman ja selkärankareuman oireiden lievittämiseen sekä akuuttiin kihtiartrittiin liittyvän kivun ja tulehduksen merkkien hoitoon.

Etoricoxib Orion on tarkoitettu aikuisten ja 16 vuotta täyttäneiden nuorten hammaskirurgiseen toimenpiteeseen liittyvän kohtalaisen kivun lyhytaikaiseen hoitoon.

Selektiivisen COX 2:n estäjän määräämisen on perustuttava arvioon kyseisen potilaan kokonaisriskeistä (ks. kohdat 4.3, 4.4).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Koska etorikoksibiin liittyvät sydän- ja verisuoniriskit saattavat suurentua, kun annosta suurennetaan tai altistuminen pitenee, hoidon keston on oltava mahdollisimman lyhyt 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 lievity riittävästi, voi annoksen suurentaminen 60 mg:aan kerran vuorokaudessa lisätä hoidon tehoa. Ellei hoidosta saatava hyöty lisäänty, on harkittava muita hoitovaihtoehtoja.

Nivelreuma

Suosittelun annos on 60 mg kerran vuorokaudessa. Potilailla, joilla oireet eivät lievity 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 lisäänty, on harkittava muita hoitovaihtoehtoja.

Selkärankareuma

Suosittelun annos on 60 mg kerran vuorokaudessa. Potilailla, joilla oireet eivät lievity riittävästi tällä annoksella, voi annoksen nostaminen 90mg: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 lisäänty, on harkittava muita hoitovaihtoehtoja.

Akuutit kiputilat

Akuuteissa kiputiloissa etorikoksibia saa käyttää vain akuuttien oireiden ajan.

Akuutti kihtiarttriitti

Suosittelun annos on 120 mg kerran vuorokaudessa. Kliinisissä tutkimuksissa etorikoksibia annettiin kihtiartriitin hoitoon 8 päivän ajan.

Hammaskirurgisen toimenpiteen jälkeinen kipu

Suosittelun annos on 90 mg kerran vuorokaudessa enintään 3 vuorokauden ajan. Jotkut potilaat saattavat tarvita Etoricoxib Orion -valmisteen kolmipäiväisen hoitajakson aikana lisäksi muuta leikkauksen jälkeistä kivunlievitystä.

Kuhunkin käyttöaiheeseen suositeltuja annoksia suuremmilla annoksilla ei ole todettu lisätehoa tai niitä ei ole tutkittu. Siksi:

- Nivelrikon hoidossa vuorokausiannos ei saa olla yli 60 mg.
- Nivelreuman ja selkärankareuman hoidossa vuorokausiannos ei saa olla yli 90 mg.
- Akuutin kihtin hoidossa vuorokausiannos ei saa olla yli 120 mg, ja hoito saa kestää enintään 8 vuorokautta.
- Hammaskirurgisen toimenpiteen jälkeisen akuutin kivun hoidossa vuorokausiannos ei saa olla yli 90 mg, ja hoito saa kestää enintään 3 vuorokautta.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

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

Maksan vajaatoiminta

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 kokemusta. Koska vaikea-asteista maksan toimintahäiriötä (Child-Pugh-pistemäärä > 10) sairastavien potilaiden hoidosta ei ole kliinistä kokemusta, on etorikoksibin käyttö vasta-aiheista näille potilaille (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annostusta ei tarvitse muuttaa potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on ≥ 30 ml/min (ks. kohta 5.2). Etorikoksibin käyttö on vasta-aiheista, kun potilaan kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Pediatriset potilaat

Etorikoksibin käyttö on vasta-aiheista alle 16 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa (ks. kohta 4.3).

Antotapa

Etoricoxib Orion otetaan suun kautta. Tabletti voidaan ottaa joko ruoan kanssa tai tyhjään mahaan. Lääkevalmisteen vaikutus saattaa alkaa nopeammin, kun Etoricoxib Orion 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 peptinen haava tai aktiivinen ruoansulatuskanavan verenvuoto
- Potilaat, jotka ovat asetyylisalisyylihappoa tai ei-steroidaalisia tulehduskipulääkkeitä, mukaan lukien selektiivisiä COX 2:n (syklo-oksigenaasi 2) estäjiä käytettyään saaneet bronkospasmin, akuutin riniitin, nenäpolyppeja, angioneuroottisen edeeman, nokkosihottuman tai allergiatyypisiä reaktioita
- Raskaus ja imetys (ks. kohdat 4.6 ja 5.3)
- Vaikea-asteinen maksan toimintahäiriö (seerumin albumiini < 25 g/l tai Child-Pugh-pistemäärä ≥ 10)
- Arvioitu munuaisten kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min.
- Alle 16-vuotiaat lapset ja nuoret
- Tulehduksellinen suolistosairaus
- Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka II–IV)
- Hypertensiotilaat, joiden verenpaine on pitkäkestoisesti yli 140/90 mmHg ja joiden verenpainetta ei ole saatu riittävästi hallintaan
- Todettu iskeeminen sydänsairaus, ääreisvaltimosairaus ja/tai aivoverisuonisairaus.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ruoansulatuskanavaan kohdistuvat vaikutukset

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

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on suurin riski saada ruoansulatuskanavan komplikaatioita ei-steroidaalisien tulehduskipulääkkeiden 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 (pieninäkin annoksina otetun) asetyylisalisyylihapon kanssa. Pitkäkestoisissa kliinisissä tutkimuksissa ei ole havaittu merkittävää eroa ruoansulatuskanavaan liittyvässä turvallisuudessa selektiivisten COX 2:n estäjien + asetyylisalisyylihapon ja ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden + asetyylisalisyylihapon välillä (ks. kohta 5.1).

Verenkiertoelimistöön kohdistuvat vaikutukset

Kliinisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että selektiivisiin COX 2:n estäjiin kuuluvien lääkkeiden käyttöön voi liittyä tromboottisten tapahtumien (erityisesti sydäninfarktin ja aivohaverin) riski, kun näitä lääkkeitä on verrattu lumelääkkeeseen ja joihinkin ei-steroidaalisiiin

tulehduskipulääkkeisiin. Koska etorikoksibiin liittyvät sydän- ja verisuoniriskit saattavat suurentua, kun annosta suurennetaan tai altistuminen pitenee, hoidon keston on oltava mahdollisimman lyhyt ja hoidossa on käytettävä pienintä tehokasta vuorokausiannosta. Potilaan oireiden lievityksen tarve ja hoitovaste on uudelleenarvioitava ajoittain, etenkin nivelrikkopotilailla (ks. kohdat 4.2, 4.3, 4.8 ja 5.1).

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

Selektiiviset COX 2:n 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).

Munuaisiin kohdistuvat vaikutukset

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

Nesteretentio, edeema ja hypertensio

Samoin kuin muita prostaglandiinisynteesiä tunnetusti estäviä lääkevalmisteita käytävillä potilailla myös etorikoksibia käytävillä potilailla on havaittu nesteretentiot, edeemaa ja hypertensiota. Kaikkien ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden, myös etorikoksibin, käyttöön saattaa liittyä kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan ilmaantuminen ensi kertaa tai uusiutuminen. Tietoa etorikoksibiannoksen suhteesta vaikutukseen on kohdassa 5.1. Lääkettä tulee antaa varoen potilaalle, jolla on ollut sydämen vajaatoiminta, vasemman kammion toimintahäiriö tai hypertensio tai jolla on ennestään edeemaa jostakin muusta syystä. Jos tällaisen potilaan tila huononee kliinisesti havaittavasti, on ryhdyttävä asianmukaisiin toimenpiteisiin, mm. lopetettava etorikoksibilääkitys.

Erityisesti suuriin etorikoksibiannoksiin voi liittyä useammin ja vaikeampaa hypertensiota kuin joillakin muilla ei-steroidaalisilla tulehduskipulääkkeillä ja selektiivisillä COX 2:n estäjillä. Sen vuoksi hypertensio on saatava hallintaan ennen etorikoksibihoiton aloittamista (ks. kohta 4.3) ja etorikoksibihoiton aikana on kiinnitettävä erityistä huomiota verenpaineen seurantaan. Verenpainetta on seurattava kahden viikon aikana hoidon aloittamisesta sekä ajoittain tämän jälkeen. Jos verenpaine kohoaa merkitsevästi, on harkittava vaihtoehtoista hoitoa.

Maksaan kohdistuvat vaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu suurentuneita alaniiniaminotransferaasi- (ALAT) ja/tai aspartaattiaminotransferaasi (ASAT) -arvoja (pitoisuus vähintään noin kolminkertainen normaalin viitevälin ylärajaan verrattuna) noin 1 %:lla potilaista, jotka saivat 30, 60 tai 90 mg etorikoksibia päivittäin enintään yhden vuoden ajan.

Potilaita, joilla on maksan toimintahäiriön oireita ja/tai merkkejä tai joilla maksan toimintakokeen tulos on ollut epänormaali, on seurattava. Jos merkkejä maksan vajaatoiminnasta esiintyy tai jos maksan toimintakokeiden tulokset ovat pitkäkestoisesti epänormaaleja (pitoisuudet kolminkertaisia normaalin viitevälin ylärajaan verrattuna), etorikoksibilääkitys on lopetettava.

Yleistä

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

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

Vakavia ihoreaktioita (jotkut kuolemaan johtaneita), kuten eksfoliatiivista dermatiittia, Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä, on raportoitu erittäin harvoin ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden ja joidenkin selektiivisten COX 2:n estäjien käytön yhteydessä lääkkeiden markkinoille tulon jälkeisessä valvonnassa (ks. kohta 4.8). Näiden reaktioiden riski näyttäisi olevan suurimmillaan hoidon alussa. Useimmiten reaktio on ilmennyt ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Vakavia yliherkkyysoireyhtymiä (kuten anafylaksiaa ja angioedeemaa) on raportoitu, kun potilaat ovat saaneet etorikoksibia (ks. kohta 4.8). Joidenkin selektiivisten COX 2:n estäjien käyttöön on liittynyt lisääntynyt ihoreaktioiden riski potilailla, joilla on aikaisemmin ollut jokin lääkeaineallergia. Etorikoksibin käyttö on lopetettava heti, jos potilaalla ilmenee ihottumaa, limakalvovaurioita tai jokin muu merkki yliherkkyydestä.

Etorikoksibi saattaa peittää kuumeen ja muut tulehduksen merkit.

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 estävän syklo-oksigenaasia tai prostaglandiinisynteesiä, ei suositella annettavaksi naisille, jotka yrittävät tulla raskaaksi (ks. kohdat 4.6, 5.1 ja 5.3).

Etoricoxib Orion -tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä valmistetta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Suun kautta otettavat antikoagulantit: Kun pitkäaikaista varfariinihoitoa saaville, hoitotasapainossa oleville tutkittaville annettiin 120 mg etorikoksibia vuorokaudessa, protrombiiniajan INR-arvo suureni noin 13 %. Tämän vuoksi suun kautta annettavia antikoagulantteja saavien potilaiden protrombiiniajan INR-arvoa on seurattava tarkasti erityisesti ensimmäisten päivien aikana etorikoksibihoitoa aloitettaessa tai etorikoksibiannosta muutettaessa (ks. kohta 4.4).

Diureetit, ACE:n estäjät ja angiotensiini II -reseptorin salpaajat: Ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet saattavat heikentää diureettien ja muiden verenpainelääkkeiden vaikutusta. ACE:n estäjän tai angiotensiini II -reseptorin salpaajan ja syklo-oksigenaasia estävien lääkeaineiden samanaikainen antaminen joillekin munuaistoiminnaltaan heikentyneille potilaille (esim. dehydroituneet potilaat tai iäkkäät potilaat, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt) saattaa joissakin tapauksissa heikentää munuaistoimintaa entisestään ja mahdollisesti aiheuttaa akuutin munuaisten vajaatoiminnan. Munuaisten toiminta yleensä palautuu, kun hoito lopetetaan. Nämä yhteisvaikutukset on otettava huomioon annettaessa samanaikaisesti etorikoksibia ja ACE:n estäjiä tai angiotensiini II -reseptorin salpaajia. Tämän vuoksi yhdistelmähoitoa on annettava varoen etenkin ikääntyneille. Potilas on nesteytettävä riittävästi, ja munuaisten toimintaa on seurattava samanaikaisen hoidon aloittamisen jälkeen ja sen jälkeen ajoittain.

Asetyyylisalisylihapo: Terveille tutkittaville tehdyssä tutkimuksessa 120 mg etorikoksibia kerran vuorokaudessa vakaassa tilassa ei vaikuttanut asetyyylisalisylihapon (81 mg kerran vuorokaudessa) verihäiriöitä estävään vaikutukseen. Etorikoksibia voidaan käyttää samaan aikaan kuin pieniä asetyyylisalisylihapoannoksia kardiovaskulaariseen profylaksiaan. Pienten asetyyylisalisylihapoannosten anto samanaikaisesti etorikoksibin kanssa saattaa kuitenkin lisätä ruoansulatuskanavan haavaumien ja muiden komplikaatioiden ilmaantuvuutta yksinään käytettyyn etorikoksibiin verrattuna. Kardiovaskulaariseen profylaksiaan käytettäviä annoksia suurempien asetyyylisalisylihapoannosten tai muiden ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden antamista yhdessä etorikoksibin kanssa ei suositella (ks. kohdat 5.1 ja 4.4.).

Siklosporiini ja takrolimuusi: Siklosporiinin tai takrolimuusin antaminen samanaikaisesti minkä tahansa ei-steroidaalisen tulehduskipulääkkeen kanssa saattaa voimistaa siklosporiinin tai takrolimuusin munuaistoksista vaikutusta; tätä yhteisvaikutusta ei ole kuitenkaan tutkittu etorikoksibin kanssa. Munuaistoimintaa on seurattava käytettäessä samanaikaisesti etorikoksibia ja jompaakumpaa näistä lääkeaineista.

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Etorikoksibin vaikutus muiden lääkeaineiden farmakokinetiikkaan

Litium: Ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet vähentävät litiumin erittymistä munuaisteitse ja siten suurentavat litiumin pitoisuutta plasmassa. Veren litiumpitoisuutta on tarpeen mukaan seurattava tarkoin ja litiumannostusta muutettava käytettäessä ei-steroidaalista tulehduskipulääkettä samanaikaisesti litiumin kanssa tai 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 mg:n ja 90 mg:n annoksina vaikuttanut plasman metotreksaattipitoisuuksiin eikä metotreksaatin munuaispuhdistumaan. Toisessa tutkimuksessa 120 mg:n etorikoksibiannoksella ei ollut vaikutusta, kun taas toisessa tutkimuksessa sama annos suurensi plasman metotreksaattipitoisuutta 28 % ja pienensi metotreksaatin munuaispuhdistumaa 13 %. Metotreksaattiin liittyvän toksisuuden riittävää seurantaa suositellaan, kun potilaalle annetaan samanaikaisesti etorikoksibia ja metotreksaattia.

Ehkäisytabletit: Kun etorikoksibia annettiin 21 vuorokauden ajan 60 mg samanaikaisesti sellaisten ehkäisytablettien kanssa, jotka sisälsivät 35 mikrog etinyyliestradiolia ja 0,5–1 mg noretisteronia, etinyyliestradiolin vakaan tilan AUC_{0-24h} -arvo suureni 37 %. 120 mg:n etorikoksibiannoksen antaminen kyseisten ehkäisytablettien kanssa joko samalla kertaa tai 12 tunnin välein suurensi etinyyliestradiolin vakaan tilan AUC_{0-24h} -arvoa 50–60 %. Etinyyliestradiolin pitoisuuden suureneminen on otettava huomioon valittaessa ehkäisytablettia käytettäväksi yhdessä etorikoksibin kanssa. Etinyyliestradiolin altistuksen suureneminen voi lisätä ehkäisytablettiin liittyvien haittatapahtumien ilmaantuvuutta (esim. laskimon tromboembolisia tapahtumia riskiryhmiin kuuluvilla naisilla).

Hormonikorvaushoito: Kun etorikoksibia annettiin 120 mg yhdessä konjugoituja estrogeenejä sisältävän hormonikorvaushoidon (PREMARIN™ 0,625 mg) kanssa 28 päivän ajan, konjugoitumattoman estronin keskimääräinen vakaan tilan AUC_{0-24h} -arvo suureni 41 %, ekviliinin 76 % ja 17 β -estradiolin 22 %. Etorikoksibin pitkäaikaiskäyttöön suositeltujen annosten (30, 60 ja 90 mg) vaikutusta ei ole tutkittu. Etorikoksibin 120 mg:n annoksen vaikutukset altistukseen (AUC_{0-24h} -arvo) näille PREMARIN-valmisteen sisältämillä estrogeeneille olivat alle puolet siitä, mitä havaittiin, kun PREMARIN-valmistetta annettiin yksinään ja annos suurennettiin 0,625 mg:sta 1,25 mg:aan. Näiden arvojen suurenemisten kliinistä merkitystä ei tunneta, ja suurempia PREMARIN-annoksia ei tutkittu yhdessä etorikoksibin kanssa. Tämä estrogeenipitoisuuden suureneminen on otettava huomioon, kun valitaan hormonikorvaushoitoa vaihdevuodet ohittaneille naisille, jotka käyttävät etorikoksibia. Estrogeenialtistuksen suureneminen saattaisi lisätä hormonikorvaushoitoon liittyvien haittatapahtumien riskiä.

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

Digoksiini: Kun terveille tutkittaville annettiin 120 mg etorikoksibia kerran vuorokaudessa 10 vuorokauden ajan, plasman digoksiinipitoisuuden vakaan tilan AUC_{0-24h} -arvo ja digoksiinin munuaispoistuma eivät muuttuneet. Digoksiinin C_{max} -arvo suureni hieman (noin 33 %). Useimmille potilaille tämänasteisella suurenemisella ei yleensä ole merkitystä. Etorikoksibia ja digoksiinia samanaikaisesti käyttäviä potilaita, joilla on suuri digoksiinitoksisuuden riski, on kuitenkin seurattava tällaisen vaikutuksen havaitsemiseksi.

Etorikoksibin vaikutus sulfotransferaasien välityksellä metaboloituihin lääkeaineisiin

Etorikoksibi on ihmisen sulfotransferaasien, erityisesti SUL1E1:n, estäjä, ja sen on osoitettu suurentavan etinyliestradiolin pitoisuutta seerumissa. Tietämys monien sulfotransferaasien vaikutuksista on toistaiseksi vähäistä, ja niiden kliinistä merkitystä moniin lääkeaineisiin selvitetään edelleen, joten varovaisuus saattaa olla tarpeen annettaessa etorikoksibia samanaikaisesti sellaisten lääkkeiden (esim. suun kautta otettavan salbutamolien ja minoksidiilin) kanssa, jotka metaboloituvat pääasiassa ihmisen sulfotransferaasien välityksellä.

Etorikoksibin vaikutus CYP-isoentsyymien välityksellä metaboloituihin lääkeaineisiin

In vitro -tutkimusten perusteella etorikoksibin ei oleteta estävän sytokromi P450 -isoentsyymejä 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A4. Tutkimuksessa, jossa terveille tutkittaville annettiin 120 mg etorikoksibia vuorokaudessa, erytromysiini-hengitystesti ei osoittanut muutoksia maksan CYP3A4-aktiivisuudessa.

Muiden lääkeaineiden vaikutukset etorikoksibin farmakokinetiikkaan

Etorikoksibi metaboloituu pääasiassa CYP-entsyymien välityksellä. CYP3A4 näyttää osallistuvan etorikoksibin metaboliaan *in vivo*. *In vitro* -tutkimukset osoittavat, että isoentsyymeistä myös 2D6, 2C9, 1A2 ja 2C19 voivat katalysoida päämetaboliareittii. Näiden isoentsyymien kvantitatiivisia osuuksia ei ole tutkittu *in vivo*.

Ketokonatsoli: Kun terveille tutkittaville annettiin 11 vuorokauden ajan ketokonatsolia (CYP3A4:n voimakasta estäjää) 400 mg kerran vuorokaudessa, ei todettu kliinisesti merkittävää vaikutusta etorikoksibin 60 mg:n kerta-annoksen farmakokinetiikkaan (AUC-arvo suureni 43 %).

Vorikonatsoli ja mikonatsoli: Kun etorikoksibia annettiin samanaikaisesti joko suun kautta otettavan vorikonatsolin tai paikallisesti käytettävän mikonatsolioraaligeelin (CYP3A4:n voimakkaita estäjiä) kanssa, etorikoksibialtistus suureni hieman, mutta julkaistujen tietojen perusteella tämän ei katsota olevan kliinisesti merkityksellistä.

Rifampisiini: Etorikoksibin antaminen yhdessä rifampisiinin (CYP-entsyymien voimakas induktori) kanssa pienensi plasman etorikoksibipitoisuutta 65 %. Tämän yhteisvaikutuksen seurauksena saattavat oireet tulla esiin uudelleen, kun etorikoksibia annetaan yhdessä rifampisiinin kanssa. Vaikka tämä tieto saattaa viitata tarpeeseen suurentaa etorikoksibiannosta, sitä ei kuitenkaan suositella, koska tutkimuksia kuhunkin käyttöaiheeseen suositeltuja suuremmilla etorikoksibiannoksilla yhdistettynä rifampisiinihoitoon ei ole tehty (ks. kohta 4.2).

Antasidit: Antasideilla ei ole kliinisesti merkityksellistä vaikutusta etorikoksibin farmakokinetiikkaan.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Raskauden aikaisesta etorikoksibialtistuksesta ei ole saatavilla kliinistä tietoa. Eläinkokeissa on osoitettu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Ihmiselle raskauden aikana koituvaa riskiä ei tunneta. Muiden prostaglandiinisynteesiä estävien lääkeaineiden tavoin myös etorikoksibi saattaa heikentää kohdun supistuksia ja aiheuttaa *ductus arteriosuksen* ennenaikaisen sulkeutumisen raskauden viimeisen kolmanneksen aikana. Etorikoksibi on vasta-aiheista raskauden aikana (ks. kohta 4.3). Jos nainen tulee raskaaksi etorikoksibihoidon aikana, on hoito lopetettava.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö etorikoksibi ihmisen rintamaitoon. 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 estävän COX 2:ta, ei suositella annettavaksi naisille, jotka yrittävät tulla raskaaksi.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Potilaan on pidättäydyttävä autolla ajosta ja koneidenkäytöstä, jos hänellä esiintyy heitehuimausta, kiertoahuimausta tai uneliaisuutta etorikoksibihoidon aikana.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kliinisissä tutkimuksissa etorikoksibin turvallisuutta on selvitetty 9 295 ihmisellä, joista 6 757 potilaalla oli nivelrikko, nivelreuma, krooninen alaselkäkipu tai selkärankareuma (nivelrikkoa tai nivelreumaa sairastavista potilaista noin 600 potilasta hoidettiin vähintään yhden vuoden ajan).

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

Kliinisessä tutkimuksessa, jossa annettiin etorikoksibia 120 mg kerran vuorokaudessa 8 päivän ajan akuutin kihtiartriitin hoitoon, haittavaikutusprofiili oli yleisesti ottaen samankaltainen kuin mitä oli ilmoitettu tutkimuksissa, joissa etorikoksibia oli annettu nivelrikon, nivelreuman tai kroonisen alaselkävun hoitoon.

Kardiovaskulaarista turvallisuutta päätetapahtumina kartoittaneessa ohjelmassa, jossa kerättiin kolmen vaikuttavalla vertailuaineella kontrolloidun tutkimuksen yhdistetyt tulokset, 17 412 nivelrikkoa tai nivelreumaa sairastanutta potilasta hoidettiin etorikoksibilla (60 mg tai 90 mg) keskimäärin noin 18 kuukauden ajan. Tämän ohjelman turvallisuustiedot 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 samankaltainen kuin mitä on raportoitu tutkimuksissa, joissa etorikoksibia annettiin nivelrikon, nivelreuman tai kroonisen alaselkävun hoitoon.

Haittavaikutustaulukko

Seuraavia haittavaikutuksia ilmeni raporttien mukaan enemmän etorikoksibia saaneilla kuin lumelääkettä saaneilla kliinisissä tutkimuksissa, joissa nivelrikkoa, nivelreumaa, kroonista alaselkäkipua tai selkärankareumaa sairastaneille potilaille annettiin annossuosituksia ylittämättä joko 30, 60 tai 90 mg etorikoksibia enimmillään 12 viikon ajan; enintään 3,5 vuoden MEDAL-ohjelman tutkimuksissa; enintään 7 päivän akuutin kivun lyhytaikaistutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen (ks. seuraava taulukko):

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Esiintymistiheys*
Infektiot	kuiva alveoliitti	Yleinen
	gastroenteriitti, ylähengitystieinfektio, virtsatieinfektio	Melko harvinainen
Veri ja imukudos	anemia (ensisijaisesti liittyneenä ruoansulatuskanavan verenvuotoon), leukopenia, trombositopenia	Melko harvinainen
Immuunijärjestelmä	yliherkkyys ^{1,3}	Melko harvinainen
	angioedeema / anafylaktiset / anafylaktoidiset reaktiot, mukaan lukien sokki ¹	Harvinainen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	edeema/nesteretentio	Yleinen
	ruokahalun lisääntyminen tai väheneminen, painonnousu	Melko harvinainen
Psyykkiset häiriöt	ahdistuneisuus, masennus, tarkkaavaisuuden heikkeneminen, aistiharhat ¹	Melko harvinainen

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Esiintymistiheys*
	sekavuus ¹ , levottomuus ¹	Harvinainen
Hermosto	heitehuimaus, päänsärky	Yleinen
	makuhäiriö, unettomuus, parestesia/hypestesia, uneliaisuus	Melko harvinainen
Silmät	näön hämärtyminen, sidekalvotulehdus	Melko harvinainen
Kuulo ja tasapainoelin	tinnitus, kiertoahuimaus	Melko harvinainen
Sydän	sydämentykytys, rytmihäiriö ¹	Yleinen
	eteisvärinä, sydämen tiheälyöntisyys ¹ , kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, epäspesifiset EKG-muutokset, <i>angina pectoris</i> ¹ , sydäninfarkti ⁴	Melko harvinainen
Verisuonisto	hypertensio	Yleinen
	punastuminen, aivohaveri ⁴ , TIA-kohtaus, hypertensiivinen kriisi ¹ , verisuonitulehdus ¹	Melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	bronkospasmi ¹	Yleinen
	yskä, hengenahdistus, nenäverenvuoto	Melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö	vatsakipu	Hyvin yleinen
	ummetus, ilmavaivat, gastriitti, närästys/happorefluksi, ripuli, dyspepsia/ylävatsavaivat, pahoinvointi, oksentelu, ruokatorvitulehdus, suun haavauma	Yleinen
	vatsan turvotus, suolen toiminnan muuttuminen, suun kuivuminen, maha-pohjukaissuolihaava, peptiset haavat, mukaan lukien ruoansulatuskanavan perforaatio ja verenvuoto, ärtyvän suolen oireyhtymä, haimatulehdus ¹	Melko harvinainen
Maksa ja sappi	ALAT-arvon suureneminen, ASAT-arvon suureneminen	Yleinen
	hepatiitti ¹	Harvinainen
	maksan vajaatoiminta ¹ , keltaisuus ¹	Harvinainen ²
Iho ja ihonalainen kudos	mustelmat	Yleinen
	kasvojen turvotus, kutina, ihottuma, punoitus ¹ , nokkosihottuma ¹	Melko harvinainen
	Stevens-Johnsonin oireyhtymä ¹ , toksinen epidermaalinen nekrolyysi ¹ , toistopunoittuma ¹	Harvinainen ²
Luusto, lihakset ja sidekudos	lihaskramppi/-spasmi, tuki- ja liikuntaelimestön kipu/jäykkyys	Melko harvinainen
Munuaiset ja virtsatiet	proteinuria, seerumin kreatiniiniarvon suureneminen, munuaisten vajaatoiminta/munuaisten toimintahäiriöt ¹ (ks. kohta 4.4)	Melko harvinainen

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Esiintymistiheys*
Yleisoiheet ja antopaikassa todettavat haitat	voimattomuus/väsymys, nuhakuumeen kaltainen tauti	Yleinen
	rintakipu	Melko harvinainen
Tutkimukset	veren ureatyyppiä suureneminen, kreatiiniinivaikutuksen suureneminen, hyperkalemia, virtsahappoarvon suureneminen	Melko harvinainen
	veren natriumarvon pieneneminen	Harvinainen

* Esiintymistiheys: Määritelty jokaiselle haittavaikutukselle kliinisten tutkimusten tietokannassa raportoidun ilmaantuvuuden perusteella: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$).

¹ Tämä haittavaikutus tunnistettiin lääkkeen markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa. Sen raportoitu esiintymistiheys on arvioitu kliinisissä tutkimuksissa käyttöaiheen ja hyväksytyyn annoksen mukaan yhdistetyissä tuloksissa havaitun suurimman esiintymistiheyden perusteella.

² Esiintymistiheys ”Harvinainen” määriteltiin valmisteyhteenvalmistajan ohjeen (tark. 2, syyskuu 2009) mukaisesti. Perusteena käytettiin faasin III tutkimusten annoksen ja käyttöaiheen mukaan yhdistettyjen tuloksien analyysistä saatua 95 %:n luottamusvälin (confidence interval, CI) arvioitua ylärajaa 0 tapahtumalle. Yhdistettyjen tuloksien analyysissä etorikoksibilla hoidettujen tutkimushenkilöiden lukumäärä (n) oli 15 470.

³ Yliherkkyys kattaa termit ”allergia”, ”lääkeaineallergia”, ”lääkeaineyleherkkyys”, ”yliherkkyys”, ”tarkemmin määrittämätön yliherkkyys”, ”yliherkkyysreaktio” ja ”epäspesifinen allergia”.

⁴ Lumelääkkeellä ja vaikuttavalla aineella kontrolloitujen pitkäkestoisten kliinisten tutkimusten analyysien perusteella selektiivisiin COX 2:n estäjiin liittyy vakavien tromboottisten valtimotapahtumien, mukaan lukien sydäninfarktin ja aivohaverin, riskin suureneminen. Tämänhetkisten tietojen mukaan tällaisten tapahtumien absoluuttisen riskin suurenema 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 nefrootinen oireyhtymä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa etorikoksibin antaminen enimmillään 500 mg:n kerta-annoksina ja toistuvasti enimmillään 150 mg:n vuorokausiannoksina 21 vuorokauden ajan ei aiheuttanut merkitseviä toksisia vaikutuksia. Etorikoksibia käytettäessä on raportoitu akuutteja yliannostustapauksia, mutta useimmissa tapauksissa ei raportoitu haittavaikutuksia. Yleisimmin todetut haittavaikutukset olivat yhdenmukaisia

etorikoksibin turvallisuusprofiilin kanssa (esim. ruoansulatuskanavan tapahtumat, sydän- ja munuaistapahtumat).

Yliannostus on syytä hoitaa tavanomaisin tukitoimenpitein, 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, 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 esti annosvasteisesti COX 2:ta estämättä syklo-oksigenaasi 1:tä (COX 1), kun enimmäisvuorokausiannos oli 150 mg. Etorikoksibi ei estänyt mahalaukun prostaglandiinisynteesiä eikä vaikuttanut verihutaleiden toimintaan.

Syklo-oksigenaasi vastaa prostaglandiinien muodostuksesta. Sillä on tunnistettu kaksi isoentsyymiä: COX 1 ja COX 2. COX 2 -isoentsyymiin on osoitettu indusoituvan tulehdusta edistävien ärsykkeiden vaikutuksesta, ja sen on esitetty olevan avainasemassa kipua, tulehdusta ja kuumetta välittävien prostanoidien synteesissä. COX 2 vaikuttaa myös ovulaatioon, munasolun kiinnittymiseen ja *ductus arteriosuksen* sulkeutumiseen, munuaistoiminnan säätelyyn ja keskushermoston toimintoihin (kuumeen induktioon, kivun aistimiseen ja kognitiivisiin toimintoihin). COX 2:lla saattaa olla merkitystä myös haavaumien paranemisessa. COX 2:ta on löydetty ihmisen mahalaukun haavaumia ympäröivästä kudoksesta, mutta sen merkitystä haavaumien paranemisessa ei ole vahvistettu.

Kliininen teho ja turvallisuus

Teho

Nivelrikkoa sairastaneilla potilailla 60 mg etorikoksibia kerran vuorokaudessa lievitti merkittävästi kipua ja paransi potilaiden arviota tautitilanteestaan. 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, etorikoksibi osoitettiin tehokkaammaksi kuin lumelääke 12 viikon pituisen hoidon aikana (hoidon tehoa arvioitiin vastaavalla tavalla kuin edellä mainituissa tutkimuksissa). Etorikoksibin annosta selvittäneessä tutkimuksessa 60 mg:n etorikoksibiannoksen osoitettiin parantavan merkittävästi enemmän kaikkia kolmea ensisijaista päätetapahtumaa kuin 30 mg:n etorikoksibiannos 6 viikon pituisen hoidon aikana. 30 mg:n etorikoksibiannosta ei ole tutkittu käsien nivelrikon hoidossa.

Nivelreumaa sairastaneilla potilailla sekä 60 mg että 90 mg etorikoksibia kerran vuorokaudessa lievittivät merkittävästi kipua ja tulehdusta ja paransivat merkittävästi liikuntakykyä. 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 lumelääke. 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 akuutteja kihti-kohtauksia, 120 mg etorikoksibia kerran vuorokaudessa 8-päiväisen hoitajakson ajan lievitti keskivaikeaa ja äärimmäisen kovaa nivelkipua sekä tulehdusta yhtä tehokkaasti kuin 50 mg indometasiinia kolmesti vuorokaudessa. Kivun havaittiin lievittyvän jo neljän tunnin kuluttua hoidon aloittamisesta.

Selkärankareumaa sairastaneilla potilailla 90 mg etorikoksibia kerran vuorokaudessa lievitti merkittävästi selkärangan kipua, tulehdusta ja jäykkyyttä sekä paransi sen toimintaa. Etorikoksibin suotuisa kliininen vaikutus havaittiin jo toisena hoitopäivänä, ja se säilyi koko 52 viikon hoitajakson 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).

Kliinisessä tutkimuksessa, jossa arvioitiin hammaskirurgisen toimenpiteen jälkeisen kivun hoitoa, etorikoksibia annettiin 90 mg kerran vuorokaudessa enintään kolmen vuorokauden ajan. Niiden potilaiden alaryhmässä, joilla esiintyi kohtalaista kipua lähtötilanteessa, 90 mg:lla etorikoksibia osoitettiin samantasoinen kipua lievittävä teho kuin 600 mg:lla ibuprofeenia (etorikoksibi 16,11 vs. ibuprofeeni 16,39; $p = 0,722$) ja suurempi teho kuin parasetamoli-/kodeiiniyhdistelmällä (600 mg/60 mg) (11,00; $p < 0,001$) ja lumelääkkeellä (6,84; $p < 0,001$), kun mittarina oli kokonaisvaltainen kivun lievittyminen (total pain relief) kuuden ensimmäisen tunnin aikana lääkkeen ottamisesta (TOPAR6). Niiden potilaiden osuus, jotka raportoivat käyttäneensä lisälääkitystä ensimmäisten 24 tunnin 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 %. Lumelääkeryhmässä vastaava luku oli 76,2 %. Tässä tutkimuksessa etorikoksibin (90 mg) vaikutus (havaittava kivunlievitys) alkoi 28 minuutin (mediaani) kuluttua lääkkeen ottamisesta.

Turvallisuus

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

MEDAL-ohjelma oli prospektiivinen kardiovaskulaarista turvallisuutta kartoittanut ohjelma, jossa tarkasteltiin kolmen satunnaistetun, vaikuttavalla vertailuaineella kontrolloidun kaksoissokkotutkimuksen (MEDAL, EDGE II ja EDGE) yhdistettyjä tuloksia.

MEDAL-tutkimus oli kardiovaskulaarisia vaikutuksia päätetapahtumina kartoittanut tutkimus. Siinä oli mukana 17 804 nivelrikko- ja 5 700 nivelreumapotilasta, jotka saivat etorikoksibia joko 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 kirjattiin 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 7 111 nivelrikkopotilasta, jotka saivat etorikoksibia 90 mg/vrk (1,5-kertainen annos nivelrikon 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 4 086 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 perustunut MEDAL-ohjelma käsitti 34 701 nivelrikkoa tai nivelreumaa sairastanutta 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 hyvin erityyppisiä sydämeen, verenkiertoelimistöön ja ruoansulatuskanavaan liittyneitä riskitekijöitä lähtötilanteessa. Potilaat, joilla oli hiljattain ollut sydäninfarkti tai joille oli tehty sepevaltimon ohitusleikkaus tai pallolaajennus tutkimusta

edeltäneiden 6 kuukauden aikana, poissuljettiin. Mahalaukun limakalvoa suojaavan lääkityksen ja pienten asetyylisalisyylihapponosten käyttö oli tutkimuksissa sallittua.

Yleinen turvallisuus:

Etorikoksibihoiton ja diklofenaakkihoiton välillä ei ollut merkitsevää eroa tromboottisten sydän- ja verisuonitapahtumien määrässä. Sydämeen ja munuaisiin liittyneitä tapahtumia todettiin useammin etorikoksibiryhmässä kuin diklofenaakkiryhmässä, ja tämä vaikutus oli suhteessa annokseen (ks. kyseiset tulokset jäljempänä). Ruoansulatuskanavaan ja maksaan kohdistuneita haittatapahtumia havaittiin merkitsevästi useammin diklofenaakkiryhmässä kuin etorikoksibiryhmässä. EDGE- ja EDGE II -tutkimuksissa haittavaikutukset ja MEDAL-tutkimuksessa vakavina pidetyt tai hoidon keskeyttämiseen johtaneet haittavaikutukset olivat yleisempiä etorikoksibiryhmässä kuin diklofenaakkiryhmässä.

Kardiovaskulaarinen turvallisuus:

Vahvistetut vakavat tromboottiset kardiovaskulaariset haittatapahtumat (sydämeen, aivoverisuoniin ja ääreisverisuoniin liittyneet tapahtumat) olivat yhtä yleisiä etorikoksibia ja diklofenaakkia saaneissa ryhmissä, ja yhteenveto tuloksista on esitetty jäljempänä olevassa taulukossa. Etorikoksibin ja diklofenaakin välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa tromboottisten tapahtumien ilmaantuvuudessa yhdessäkään analysoidussa alaryhmässä, kuten ei myöskään lähtötilanteen kardiovaskulaarisen riskin mukaan luokitelluissa potilasryhmissä. Erikseen tarkasteltuina vahvistettujen vakavien tromboottisten kardiovaskulaaristen haittatapahtumien suhteelliset riskit olivat samaa luokkaa, kun etorikoksibiannoksena oli joko 60 mg tai 90 mg ja diklofenaakkiannoksena 150 mg.

Vahvistettujen tromboottisten kardiovaskulaaristen tapahtumien 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			
Lähtöryhmissä pysyneet tutkittavat	1,24 (1,11–1,38)	1,30 (1,17–1,45)	0,95 (0,81–1,11)
Lähtöryhmiin kuuluneet tutkittavat	1,25 (1,14–1,36)	1,19 (1,08–1,30)	1,05 (0,93–1,19)
Vahvistetut sydäntapahtumat			
Lähtöryhmissä pysyneet tutkittavat	0,71 (0,61–0,82)	0,78 (0,68, 0,90)	0,90 (0,74–1,10)
Lähtöryhmiin kuuluneet tutkittavat	0,69 (0,61–0,78)	0,70 (0,62–0,79)	0,99 (0,84–1,17)
Vahvistetut aivoverisuonitapahtumat			
Lähtöryhmissä pysyneet tutkittavat	0,34 (0,28–0,42)	0,32 (0,25–0,40)	1,08 (0,80–1,46)
Lähtöryhmiin kuuluneet tutkittavat	0,33 (0,28–0,39)	0,29 (0,24–0,35)	1,12 (0,87–1,44)
Vahvistetut ääreisverisuonitapahtumat			
Lähtöryhmissä pysyneet tutkittavat	0,20 (0,15–0,27)	0,22 (0,17–0,29)	0,92 (0,63–1,35)
Lähtöryhmiin kuuluneet tutkittavat	0,24 (0,20–0,30)	0,23 (0,18–0,28)	1,08 (0,81–1,44)
* Tapahtumia / 100 potilasvuotta; CI, confidence interval = luottamusväli			
n = lähtöryhmissä pysyneiden potilaiden kokonaismäärä			
Lähtöryhmissä pysyneet tutkittavat: Kaikki tapahtumat tutkimushoidon aikana tai 14 päivän kuluessa			

hoidon lopettamisen jälkeen (poissuljettuna potilaat, jotka ottivat < 75 % tutkimuslääkityksestä tai käyttivät muuta kuin tutkittavaa ei-steroidaalista tulehduskipulääkettä > 10 % ajasta).

Lähtöryhmiin kuuluneet tutkittavat: Kaikki vahvistetut tapahtumat tutkimuksen päättymiseen saakka (mukana myös potilaat, jotka mahdollisesti altistuivat tutkimukseen kuulumattomille interventioille tutkimuslääkityksen lopettamisen jälkeen). Satunnaistettujen potilaiden kokonaismäärä: n = 17 412 etorikoksibihoidossa ja 17 289 diklofenaakkihoidossa.

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

Sydämeen ja munuaisiin liittyneet tapahtumat:

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

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

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

Siedettävyyden ruoansulatuskanavassa MEDAL-ohjelmassa:

Mistä tahansa ruoansulatuskanavan kliinisestä haittatapahtumasta (esim. ruoansulatushäiriöt, vatsakipu, haavauma) johtuneita hoidon keskeyttämisiä havaittiin merkitsevästi vähemmän etorikoksibia kuin diklofenaakkia saaneilla potilailla kaikissa kolmessa MEDAL-ohjelman osatutkimuksessa. Ruoansulatuskanavan kliinisistä haittatapahtumista johtuneita hoidon keskeyttämisiä ilmeni koko tutkimusjakson aikana sataa potilasvuotta kohti seuraavasti: 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 tapahtumat määriteltiin perforaatioiksi, haavaumiksi ja verenvuodoiksi. Ylemmän ruoansulatuskanavan tapahtumista komplisoituneiksi määriteltiin perforaatiot, obstruktiot ja komplisoituneet verenvuodot. Ylemmän ruoansulatuskanavan tapahtumista komplisoitumattomina pidettiin komplisoitumattomia verenvuotoja ja komplisoitumattomia haavaumia. Ylemmän ruoansulatuskanavan tapahtumien kokonaismäärä havaittiin merkitsevästi pienemmäksi etorikoksibiryhmässä kuin diklofenaakkiryhmässä. Komplisoituneiden tapahtumien määrässä ei ollut merkitsevää eroa etorikoksibin ja diklofenaakin välillä. Ylemmän ruoansulatuskanavan vuototapahtumien (sekä komplisoituneiden että komplisoitumattomien) määrässä ei ollut merkitsevää eroa etorikoksibin ja diklofenaakin välillä. Etorikoksibin hyöty ylemmän

ruoansulatuskanavan kannalta diklofenaakkiin verrattuna ei ollut tilastollisesti merkitsevä potilailla, jotka käyttivät samanaikaisesti pientä asetyylisalisyyliyhappoannosta (noin 33 % potilaista).

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

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

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

Turvallisuus maksassa MEDAL-ohjelmassa:

Etorikoksibihoitoon liittyi tilastollisesti merkitsevästi vähemmän maksan haittavaikutuksista johtuneita hoidon keskeyttämisistä kuin diklofenaakkihoitoon. Yhdistettyihin tuloksiin perustuneessa 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 maksaan liittyneet haittavaikutukset eivät kuitenkaan olleet vakavia.

Muut turvallisuustiedot – tromboottiset sydän- ja verisuonitapahtumat

Muissa kliinisissä tutkimuksissa kuin MEDAL-ohjelman tutkimuksissa noin 3 100 potilasta sai ≥ 60 mg etorikoksibia vuorokaudessa vähintään 12 viikon ajan. Vahvistettujen vakavien tromboottisten sydän- ja verisuonitapahtumien ilmaantuvuudessa ei havaittu eroa ≥ 60 mg etorikoksibia, lumelääkettä tai jotakin muuta ei-steroidaalista tulehduskipulääkettä (ei naprokseenia) saaneiden potilaiden välillä. Tällaisten tapahtumien ilmaantuvuus oli kuitenkin suurempi etorikoksibia saaneilla potilailla kuin 500 mg naprokseenia kahdesti vuorokaudessa saaneilla potilailla. Joidenkin COX 1:tä estävien ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden ja selektiivisten COX 2:n estäjien välinen ero verihituleiden toimintaa estävässä aktiivisuudessa saattaa olla kliinisesti merkitsevä hoidettaessa potilaita, joilla on suuri tromboembolisten tapahtumien riski. Selektiiviset COX 2:n estäjät vähentävät systeemisen (ja siten mahdollisesti endoteelisen) prostasyklinin muodostumista vaikuttamatta verihituleiden tromboksaaniin. Näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei ole osoitettu.

Muut turvallisuustiedot – ruoansulatuskanavan tapahtumat

Kahdessa 12 viikon kestoisessa kaksoissokkoutetussa endoskopia tutkimuksessa maha-pohjukaissuolihaavan kumulatiivinen 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 lumelääkettä saaneilla potilailla.

Iäkkäiden potilaiden munuaistoimintaa koskenut tutkimus

Satunnaistettuun, kaksoissokkoutettuun, lumekontrolloituun rinnakkaisryhmätutkimukseen osallistui 60–85-vuotiaita henkilöitä, jotka olivat natriumdieetillä (200 mmol/vrk). Tutkimuksessa arvioitiin, miten 15 vuorokauden etorikoksibi- (90 mg), selekoksibi- (200 mg kahdesti vuorokaudessa), naprokseeni- (500 mg kahdesti vuorokaudessa) ja lumelääkehoito vaikuttavat natriumin erittymiseen virtsaan, verenpaineeseen ja muihin munuaistoiminnan muuttujiin. Etorikoksibin, selekoksibin ja naprokseenin vaikutukset natriumin erittymiseen virtsaan olivat samankaltaisia koko kahden viikon hoidon ajan. Kaikkien vaikuttavien vertailuaineiden osoitettiin nostavan systolista verenpainetta verrattuna lumelääkkeeseen. 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. Absoluuttinen biologinen 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_{0-24h}) geometrinen keskiarvo oli 37,8 mikrog•h/ml. Etorikoksibin farmakokinetiikka on lineaarinen koko hoitoannosalueella.

120 mg:n annoksen anto ruokailun (runsasrasvainen ateria) yhteydessä ei vaikuttanut etorikoksibin imeytymisasteeseen. Ruoka vaikutti etorikoksibin imeytymisnopeuteen: C_{max} -arvo pieneni 36 % ja T_{max} piteni 2 tunnilla.

Näitä tietoja ei pidetä kliinisesti merkittävänä. Kliinisissä lääketutkimuksissa etorikoksibi annettiin ruokailuista riippumattomasti.

Jakautuminen

Kun etorikoksibin pitoisuus ihmisen plasmassa on 0,05–5 mikrog/ml, noin 92 % etorikoksibista on sitoutuneena plasman proteiineihin. Etorikoksibin vakaan tilan jakautumistilavuus (V_{dss}) oli noin 120 litraa ihmisellä.

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

Biotransformaatio

Etorikoksibi metaboloituu voimakkaasti siten, että < 1 % annoksesta erittyy kanta-aineena virtsaan. Etorikoksibin päämetaboliareittiä 6'-hydroksimetyyli-johdannaiseksi katalysoivat CYP-entsyymit. CYP3A4 vaikuttaa osallistuvan etorikoksibin metaboliaan *in vivo*. *In vitro* -tutkimukset osoittavat, että myös CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 ja CYP2C19 pystyvät katalysoimaan päämetaboliareittiä. Näiden isoentsyymien kvantitatiivisia osuuksia ei ole tutkittu *in vivo*.

Ihmisellä on tunnistettu viisi etorikoksibin metaboliittia. Etorikoksibin päämetaboliitti on 6'-karboksyylihappo-johdannainen, joka muodostuu 6'-hydroksimetyyli-johdannaisen hapettumisen myötä. Näillä päämetaboliiteilla joko ei ole lainkaan mitattavissa olevaa aktiivisuutta, tai ne estävät COX 2:ta vain heikosti. Kumpikaan näistä metaboliiteista ei estä COX 1 -entsyymiä.

Eliminaatio

Kun terveille tutkittaville annettiin laskimoon yksi radioaktiivisesti merkitty 25 mg:n etorikoksibiannos, 70 % radioaktiivisuudesta erittyi virtsaan ja 20 % ulosteisiin pääasiassa metaboliitteina. Alle 2 % annoksesta erittyi muuttumattomana lääkeaineena.

Etorikoksibi poistuu elimistöstä lähes yksinomaan metaboloitumalla ja erittymällä munuaisteitse. Kun etorikoksibia annetaan 120 mg kerran vuorokaudessa, etorikoksibipitoisuus saavuttaa vakaan tilan seitsemässä vuorokaudessa. Kumulaatiosuhde on noin 2, mikä vastaa noin 22 tunnin puoliintumisaikaa. Laskimoon annetun 25 mg:n etorikoksibiannoksen arvioitu plasmapuhdistuma on noin 50 ml/min.

Potilaiden ominaisuudet

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

Sukupuoli: Etorikoksibin farmakokinetiikka on samankaltainen miehillä ja naisilla.

Maksan vajaatoiminta: Keskimääräinen AUC-arvo oli noin 16 % suurempi lievää maksan toimintahäiriötä (Child-Pugh-pistemäärä 5–6) sairastaneilla potilailla, joille annettiin 60 mg etorikoksibia kerran vuorokaudessa, kuin samaa hoito-ohjelmaa saaneilla terveillä tutkittavilla. Keskimääräinen AUC-arvo oli samaa luokkaa keskivaikeaa maksan toimintahäiriötä (Child-Pugh-pistemäärä 7–9) sairastaneilla potilailla, joille annettiin 60 mg etorikoksibia *joka toinen päivä*, kuin terveillä tutkittavilla, joille annettiin 60 mg etorikoksibia kerran vuorokaudessa. Etorikoksibin annosta 30 mg kerran vuorokaudessa ei ole tutkittu tällä potilasryhmällä. Vaikeaa maksan toimintahäiriötä (Child-Pugh-pistemäärä ≥ 10) sairastavista potilaista ei ole kliinisiä eikä farmakokineettisiä tietoja. (Ks. kohdat 4.2 ja 4.3.)

Munuaisten vajaatoiminta: Etorikoksibin farmakokinetiikka 120 mg:n kerta-annoksen jälkeen ei ollut merkitsevästi erilainen joko keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaneilla potilailla ja loppuvaiheen munuaistautia sairastaneilla hemodialyysipotilla verrattuna terveisiin tutkittaviin. Hemodialyysin vaikutus lääkkeen poistumiseen oli merkityksetön (dialyysipuhdistuma noin 50 ml/min). (Ks. kohdat 4.3 ja 4.4.)

Pediatriset potilaat: Etorikoksibin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu pediatrisilla potilailla (< 12 vuotta).

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 pediatrisilla potilailla ei ole vahvistettu (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 systeemisen altistuksen perusteella yli kaksi kertaa suurempi kuin ihmisen vuorokausiannos (90 mg). Rotilla havaittujen hepatosellulaaristen ja kilpirauhasen follikkelisolujen adenoomien katsotaan johtuvan rotalle ominaisesta maksan CYP-entsyymien indusoitumiseen liittyvästä mekanismista. Etorikoksibin ei ole osoitettu indusoivan ihmisen maksan CYP3A-entsyymejä.

Rotilla etorikoksibin aiheuttama ruoansulatuskanavaan kohdistuva toksisuus lisääntyi annoksen kasvaessa ja altistuksen pidentyessä. Neljätoista viikkoa kestäneessä toksisuustutkimuksessa etorikoksibi aiheutti ruoansulatuskanavan haavaumia rotille altistuksilla, jotka olivat suurempia kuin hoitoannoksen ihmiselle aiheuttama altistus. Myös 53- ja 106-viikkoisissa toksisuustutkimuksissa havaittiin ruoansulatuskanavan haavaumia altistuksilla, jotka olivat verrattavissa ihmisellä hoitoannoksella aikaansaatavaan altistukseen. Koirilla suuri etorikoksibialtistus aiheutti poikkeavuuksia munuaisissa ja ruoansulatuskanavassa.

Lisääntymistoksisuustutkimuksissa etorikoksibi ei ollut teratogeeninen rotalle annoksella 15 mg/kg/vrk (annos oli noin 1,5 kertaa suurempi kuin 90 mg:n vuorokausiannos ihmisellä systeemisen altistuksen perusteella). Kaniineilla todettiin hoitoon liittyneitä kardiovaskulaarisia epämuodostumia altistustasoilla, jotka olivat alle ihmisen vuorokausiannoksen (90 mg) aikaansaaman kliinisen altistuksen. Sikiöissä ei kuitenkaan havaittu etorikoksibihoitoon liittyneitä ulkoisia tai luuston epämuodostumia. Rotilla ja kaniineilla implantaation jälkeinen kuolleisuus suureni annoksen mukaan, kun altistus oli vähintään 1,5 kertaa suurempi kuin altistus ihmisellä (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Imettävillä rotilla maitoon erittyvän etorikoksibin pitoisuus on noin kaksinkertainen verrattuna plasman etorikoksibipitoisuuteen. Kun emot saivat imetysaikana etorikoksibia, niiden rintamaidolle altistuneiden poikasten paino laski.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ydin:

Kalsiumvetyfosfaatti, vedetön
Selluloosa, mikrokiteinen
Kroskarmelloosinatrium (E468)
Hydroksipropyyliselluloosa (E463)
Magnesiumstearaatti

Päällyste:

Hypromelloosi (E464)
Laktoosimonohydraatti
Titaanidioksidi (E171)
Triasetiini
Indigokarmiinia lumiinilakka (E132) (*vain 30 mg:n, 60 mg:n ja 120 mg:n tableteissa*)
Rautaoksidi, keltainen (E172) (*vain 30 mg:n, 60 mg:n ja 120 mg:n tableteissa*)

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

Al/Al, PVC/PVdC tai Al/PVC/PE/PVdC-läpipainopakkaukset, joissa on 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 98 ja 100 tablettia.

HDPE-purkit, joissa on 30 ja 90 tablettia ja piidioksidigeeliä kuivausaineena.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

30 mg: 33615

60 mg: 33616

90 mg: 33617
120 mg: 33618

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 10.11.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

3.7.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Hjälpämne med känd effekt: laktos monohydrat (0,8 mg i 30 mg tabletterna, 1,7 mg i 60 mg tabletterna, 2,5 mg i 90 mg tabletterna, 3,4 mg i 120 mg tabletterna).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerade tabletter (tabletter).

30 mg tabletter: Blågröna, runda, bikonvexa, diameter 6 mm, märkta "443" på ena sidan och "L" på den andra sidan.

60 mg tabletter: Gröna, runda, bikonvexa, diameter 8 mm, märkta "444" på ena sidan och "L" på den andra sidan.

90 mg tabletter: Vita till benvita, runda, bikonvexa, diameter 9 mm, märkta "445" på ena sidan och "L" på den andra sidan.

120 mg tabletter: Ljusgröna, runda, bikonvexa, diameter 10 mm, märkta "446" på ena sidan och "L" på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Eftersom de kardiovaskulära riskerna med etoricoxib kan öka med dos och behandlingstid, bör kortast möjliga behandlingstid eftersträvas och lägsta effektiva dygnsdos användas. Patientens behov av symtomlindring bör, liksom terapivaret, utvärderas regelbundet, speciellt hos patienter med artros (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.8 och 5.1).

Artros

Den rekommenderade dosen är 30 mg en gång dagligen. Hos vissa patienter med otillräcklig symtomlindring, kan en ökad dos till 60 mg en gång dagligen öka effekten. Om en ökad terapeutisk fördel utblir, skall andra behandlingsalternativ övervägas.

Reumatoid artrit

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

Ankyloserande spondylit

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

Akuta smärttillstånd

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

Akut giktartrit

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

Postoperativ kirurgisk tandsmärta

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

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

- Dosen vid artros bör ej överstiga 60 mg dagligen.
- Dosen vid reumatoid artrit och ankyloserande spondylit bör ej överstiga 90 mg dagligen.
- Dosen vid akut gikt bör ej överstiga 120 mg dagligen, begränsat till maximalt 8 dagars behandling.
- Dosen vid postoperativ akut kirurgisk tandsmärta bör ej överstiga 90 mg dagligen, begränsat till maximalt 3 dagar.

Särskilda patientgrupper

Äldre patienter

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

Patienter med nedsatt leverfunktion

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

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

Patienter med nedsatt njurfunktion

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

Pediatrisk population

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

Administreringsätt

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Gastrointestinala effekter

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

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

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

Kardiovaskulära effekter

Kliniska studier antyder att läkemedelsklassen selektiva COX-2-hämmare kan förknippas med en risk för trombotiska händelser (framför allt hjärtinfarkt och stroke), jämfört med placebo och vissa NSAID. Då de kardiovaskulära riskerna med etoricoxib kan öka med dos och behandlingstid, bör kortast möjliga behandlingstid samt den lägsta effektiva dagliga dosen användas. Patientens behov av symtomatisk lindring samt terapisvar bör utvärderas regelbundet, speciellt hos patienter med artros (se avsnitt 4.2, 4.3, 4.8 och 5.1).

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

Selektiva COX-2-hämmare kan inte ersätta acetylsalicylsyra som profylax mot kardiovaskulära tromboemboliska sjukdomar, eftersom de saknar trombocytaggregationshämmande effekt. Trombocyttaggregationshämmande behandling skall därför inte avbrytas (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Renala effekter

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

Vätskeretention, ödem och hypertoni

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

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

Hepatiska effekter

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

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

Allmänt

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

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

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

hudreaktioner hos patienter med läkemedelsinducerad allergi i anamnesen. Behandling med etoricoxib bör avbrytas vid första tecken på uppkomst av hudutslag, slemhinneskada eller något annat tecken på överkänslighet.

Etoricoxib kan maskera feber och andra tecken på inflammation.

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

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

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

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

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

Acetylsalicylsyra: I en studie med friska individer, vid steady state, hade 120 mg etoricoxib en gång dagligen ingen effekt på den antitrombotiska effekten av acetylsalicylsyra (81 mg en gång dagligen). Etoricoxib kan användas samtidigt med acetylsalicylsyra i doser som används för kardiovaskulär profylax (acetylsalicylsyra i lågdos). Samtidig användning av acetylsalicylsyra i lågdos med etoricoxib kan dock resultera i en ökad frekvens av GI-ulcerationer eller andra komplikationer jämfört med etoricoxib givet ensamt. Samtidig användning av etoricoxib med acetylsalicylsyradoser över de som används vid kardiovaskulär profylax eller med andra NSAID rekommenderas ej (se avsnitt 5.1 och 4.4).

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

Farmakokinetiska interaktioner

Effekten av etoricoxib på farmakokinetiken för andra läkemedel

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

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

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

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

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

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

Effekt av etoricoxib på läkemedel som metaboliseras av sulfotransferaser

Etoricoxib är en hämmare av human sulfotransferasaktivitet, särskilt SUL1E1 och har visats öka serumkoncentrationer av etinylöstradiol. Då kunskap om effekterna av multipla sulfotransferaser i dagsläget är begränsade och de kliniska konsekvenserna för många läkemedel fortfarande undersöks, kan det vara klokt att iaktta försiktighet när etoricoxib administreras samtidigt med andra läkemedel som primärt metaboliseras av humana sulfotransferaser (t ex peroralt salbutamol och minoxidil).

Effekt av etoricoxib på läkemedel som metaboliseras av CYP-isoenzymer

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

Effekter av andra läkemedel på farmakokinetiken för etoricoxib

Den huvudsakliga metaboliseringsvägen för etoricoxib är beroende av CYP-enzymerna. CYP3A4 tycks bidra till metabolismen av etoricoxib *in vivo*. *In vitro*-studier tyder på att CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 och CYP2C19 kan katalysera den huvudsakliga metaboliska nedbrytningsvägen, men deras kvantitativa roll har inte studerats *in vivo*.

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

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I kliniska studier utvärderades etoricoxib avseende säkerhet hos 9 295 individer, inklusive 6 757 patienter med artros, RA, kronisk ländryggsmärta eller ankyloserande spondylit (cirka 600 patienter med artros eller RA behandlades i ett år eller mer).

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

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

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

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

Biverkningstabell

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

Klassificering av organsystem	Biverkningar	Frekvenskategori*
<i>Infektioner och infestationer</i>	alveolar osteit	Vanliga
	gastroenterit, övre luftvägsinfektion, urinvägsinfektion	Mindre vanliga
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	anemi (främst associerad med gastrointestinal blödning), leukopeni, trombocytopeni	Mindre vanliga
<i>Immunsystemet</i>	överkänslighet ^{†‡}	Mindre vanliga
	angioödem/anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner inklusive chock [‡]	Sällsynta
<i>Metabolism och nutrition</i>	ödem/vätskeretention	Vanliga
	aptitökning eller -minskning, viktökning	Mindre vanliga
<i>Psykiska störningar</i>	ångest, depression, nedsatt mental skärpa, hallucinationer [‡]	Mindre vanliga
	förvirring [‡] , rastlöshet [‡]	Sällsynta
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	yrsel, huvudvärk	Vanliga
	förändring av smakkänsla, insomni, parestesi/hypestesi, somnolens	Mindre vanliga
<i>Ogon</i>	dimsyn, konjunktivit	Mindre vanliga
<i>Öron och balansorgan</i>	tinnitus, vertigo	Mindre vanliga
<i>Hjärtat</i>	palpitationer, arytm [†]	Vanliga
	förmaksflimmer, takykardi [†] , kronisk hjärtsvikt, ospecifika EKG-förändringar, angina pectoris [‡] , hjärtinfarkt [§]	Mindre vanliga
<i>Blodkärl</i>	hypertoni	Vanliga
	vallning, cerebrovaskulär händelse [§] , transitorisk ischemisk attack, hypertensiv kris [‡] , vaskulit [‡]	Mindre vanliga
<i>Andningsvägar, bröstorg</i>	bronkospasm [†]	Vanliga

Klassificering av organsystem	Biverkningar	Frekvenskategori*
och mediastinum	hosta, dyspné, näsblödning	Mindre vanliga
Magtarmkanalen	buksmärta	Mycket vanliga
	förstoppning, flatulens, gastrit, halsbränna/sura uppstötningar, diarré, dyspepsi/epigastrisk obehagskänsla, illamående, kräkningar, esofagit, munsår	Vanliga
	bukspänning, förändrat tarmrörelsemönster, muntorrhet, gastroduodenalt sår, peptiskt sår inklusive gastrointestinal perforation och blödning, colon irritabile, pankreatit [‡]	Mindre vanliga
Lever och gallvägar	förhöjt ALAT, förhöjt ASAT	Vanliga
	hepatit [‡]	Sällsynta
	leversvikt [‡] , gulsot [‡]	Sällsynta [†]
Hud och subkutan vävnad	ekkymos	Vanliga
	ansiktsödem, pruritus, utslag, erytem [‡] , urtikaria [‡]	Mindre vanliga
	Stevens-Johnsons syndrom [‡] , toxisk epidermal nekrolys [‡] , fixt läkemedelsutslag [‡]	Sällsynta [†]
Muskuloskeletala systemet och bindväv	muskelkramp/spasm, muskuloskeletal smärta/stelhet	Mindre vanliga
Njurar och urinvägar	proteinuri, förhöjt serumkreatinin, njurinsufficiens inklusive njursvikt [‡] (se avsnitt 4.4)	Mindre vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	asteni/trötthet, influensaliknande symtom	Vanliga
	bröstmärta	Mindre vanliga
Undersökningar	förhöjt urea i blodet, förhöjt kreatinfosfokinas, hyperkalemi, förhöjd urinsyra	Mindre vanliga
	sänkt natrium i blodet	Sällsynta
<p>*Frekvenskategori: Definierad för varje Biverkningsterm med incidensen rapporterad i den kliniska provningsdatabasen: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), Mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$), Sällsynta ($\geq 1/10000$ till $< 1/1000$), Mycket sällsynta ($\leq 1/10000$).</p> <p>[‡]Denna biverkning har identifierats under marknadsföringen. Den rapporterade frekvensen har beräknats baserat på den högsta frekvens som observerats för kliniska data polade för indikation och godkänd dos.</p> <p>[†]Frekvenskategorin ”Sällsynta” har definierats enligt guiden för Produktresumé (SmPC) (rev. 2, sept 2009) på grundval av en uppskattning av den övre gränsen av det 95 % konfidensintervallet för 0 händelser med tanke på antalet försökspersoner behandlade med ETORICOXIB ORION i analysen av Fas III data polade för dos och indikation (n=15 470).</p> <p>[‡]Överkänslighet inkluderar termerna ”allergi”, ”läkemedelsallergi”, ”läkemedelsöverkänslighet”, ”överkänslighet”, ”överkänslighet NOS”, ”överkänslighetsreaktion” och ”ospecifik allergi”.</p> <p>[§]I analyser av placebokontrollerade- och aktivt kontrollerade kliniska långtidsstudier har selektiva COX-2 hämmare förknippats med en ökad risk för allvarliga arteriella trombotiska händelser, inklusive hjärtinfarkt och stroke. Den absoluta riskökningen för sådana händelser överstiger troligen inte 1 % per år enligt tillgängliga data (mindre vanlig).</p>		

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

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

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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

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

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

Klinisk effekt och säkerhet

Effekt

Hos patienter med artros gav 60 mg etoricoxib en gång dagligen signifikanta förbättringar av smärta och patientutvärderingar av sjukdomsstatus. Dessa positiva effekter sågs så tidigt som vid andra behandlingsdagen och varade i upp till 52 veckor. Studier med etoricoxib 30 mg en gång dagligen visade en överlägsen effekt jämfört med placebo under en 12 veckor lång behandlingsperiod (liknande

utvärderingar som vid ovanstående studier användes). I en flerdosstudie visade etoricoxib 60 mg signifikant större förbättring jämfört med 30 mg vad gäller alla primära endpoints under 6 veckors behandling. Dosen om 30 mg har ej studerats hos patienter med handartros.

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

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

Hos patienter med ankyloserande spondylit gav etoricoxib 90 mg en gång dagligen signifikanta förbättringar vad gäller ryggsmärta, inflammation, stelhet och funktion. Den kliniska fördelen av etoricoxib sågs redan under andra dagen efter påbörjad behandling och bibehölls under behandlingsperioden om 52 veckor. I en annan studie jämfördes dosen 60 mg med dosen 90 mg, etoricoxib 60 mg dagligen och 90 mg dagligen visade motsvarande effekt jämfört mot naproxen 1 000 mg dagligen. Bland de som inte fick ett tillräckligt svar på 60 mg dagligen i 6 veckor medförde dosökning till 90 mg dagligen en förbättring i bedömningen av ryggsmärta (0–100 mm visuell analogskala för uppskattning av smärta) jämfört med de som kvarstod på 60 mg dagligen, med en genomsnittlig förbättring på 2,70 mm (95 % konfidensintervall: 4,88 mm, 0,52 mm).

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

Säkerhet

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

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

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

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

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

Sammantagen säkerhet:

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

Kardiovaskulära säkerhetsresultat:

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

Frekvenser av säkerställda trombotiska kardiovaskulära händelser (sammantaget MEDAL-program)			
	Etoricoxib (N=16 819) 25 836 Patientår	Diklofenak (N=16 483) 24 766 Patientår	Jämförelse mellan behandlingarna
	Frekvens[†] (95 % KI)	Frekvens[†] (95 % KI)	Relativ risk (95 % KI)
Säkerställda allvarliga trombotiska kardiovaskulära händelser			
Per protokoll	1,24 (1,11, 1,38)	1,30 (1,17, 1,45)	0,95 (0,81, 1,11)
Intent to treat	1,25 (1,14, 1,36)	1,19 (1,08, 1,30)	1,05 (0,93, 1,19)
Säkerställda hjärthändelser			
Per protokoll	0,71 (0,61, 0,82)	0,78 (0,68, 0,90)	0,90 (0,74, 1,10)
Intent to treat	0,69 (0,61, 0,78)	0,70 (0,62, 0,79)	0,99 (0,84, 1,17)
Säkerställda cerebrovaskulära händelser			
Per protokoll	0,34 (0,28, 0,42)	0,32 (0,25, 0,40)	1,08 (0,80, 1,46)
Intent to treat	0,33 (0,28, 0,39)	0,29 (0,24, 0,35)	1,12 (0,87, 1,44)
Säkerställda perifera vaskulära händelser			
Per protokoll	0,20 (0,15, 0,27)	0,22 (0,17, 0,29)	0,92 (0,63, 1,35)
Intent to treat	0,24 (0,20, 0,30)	0,23 (0,18, 0,28)	1,08 (0,81, 1,44)
[†] Händelser per 100 patientår; KI=konfidensintervall N=totalt antal patienter som inkluderats per protokoll population;			
Per protokoll: alla händelser under behandling i studien eller inom 14 dagar efter utsättning (utom patienter som tog < 75 % av studieläkemedlet eller tog NSAID som inte ingick i studien > 10 % av tiden).			
Intent to treat: alla säkerställda händelser fram till slutet av studien (även patienter som kan ha fått icke-studierelaterad behandling efter utsättning av studieläkemedel).			
Totalt antal randomiserade patienter; n=17 412 för etoricoxib och 17 289 för diklofenak.			

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

Kardiorenaala händelser:

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

De kardiorenaala resultaten från EDGE och EDGE II var i överensstämmelse med de som beskrivits för MEDAL-studien.

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

Resultat från MEDAL-programmet avseende gastrointestinal tolerabilitet:

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

Resultat från MEDAL-programmet avseende gastrointestinal säkerhet:

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

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

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

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

Resultat från MEDAL-programmet avseende leverpåverkan:

Etoricoxib associerades med en statistiskt signifikant lägre andel behandlingsavbrott avseende leverrelaterade biverkningar än diklofenak. I det sammantagna MEDAL-programmet avbröt 0,3 % av patienterna som behandlades med etoricoxib och 2,7 % av patienterna som behandlades med diklofenak sin behandling pga leverrelaterade biverkningar. Andelen per hundra patientår var 0,22 för etoricoxib och 1,84 för diklofenak (p-värde var < 0,001 för etoricoxib jämfört med diklofenak). De flesta leverbiverkningarna i MEDAL-programmet var dock icke allvarliga.

Ytterligare trombotiska kardiovaskulära säkerhetsdata

I kliniska studier, exklusive studier i MEDAL-programmet, behandlades cirka 3 100 patienter med etoricoxib \geq 60 mg dagligen i 12 veckor eller längre. Det förelåg ingen märkbar skillnad i andelen bekräftade allvarliga trombotiska kardiovaskulära händelser mellan patienter som behandlats med etoricoxib \geq 60 mg, placebo eller icke-naproxen NSAID. Andelen av dessa händelser var dock högre hos patienter som behandlades med etoricoxib jämfört med de som behandlades med naproxen 500 mg två gånger dagligen. Skillnaden i trombocyttaggregationshämmande verkan mellan vissa COX-1 hämmande NSAID och selektiva COX-2 hämmare kan vara av klinisk betydelse för patienter med risk för tromboemboliska händelser. Selektiva COX-2 hämmare minskar bildningen av systemiskt (och därmed möjligtvis endoteliskt) prostacyclin utan att påverka tromboxan i trombocyter. Den kliniska relevansen av dessa fynd har inte fastställts.

Ytterligare gastrointestinala säkerhetsdata

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

Studie avseende njurfunktionen hos äldre

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

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

Distribution

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

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

Metabolism

Etoricoxib metaboliseras i hög grad med < 1 % av en dos återfunnen i urinen i form av moderssubstanten. Den huvudsakliga metabolismvägen som bildar 6'-hydroximetylderivatet katalyseras av CYP-enzymerna. CYP3A4 tycks bidra till metabolismen av etoricoxib *in vivo*. *In vitro*-studier tyder på att CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 och CYP2C19 kan katalysera den huvudsakliga metaboliska nedbrytningsvägen, men deras kvantitativa roll *in vivo* har inte studerats.

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

Eliminering

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

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

Särskilda patientgrupper

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

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

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

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

Pediatrisk population: Farmakokinetiken för etoricoxib hos barn (< 12 år) har inte studerats.

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

rättspecifik mekanism relaterad till hepatisk CYP-enzyminduktion. Etoricoxib har inte visats orsaka hepatisk CYP3A-enzyminduktion hos människa.

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

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kärna:

Kalciumvätefosfatdihydrat, vattenfri

Mikrokristallin cellulosa

Karmellosnatrium E468

Hydroxipropylcellulosa E463

Magnesiumstearat

Tablettdragering:

Hypromellos E464

Laktosmonohydrat

Titandioxid E171

Triacetin

Indigokarmin E132 (*endast i 30 mg, 60 mg och 120 mg tabletter*)

Gul järnoxid E172 (*endast i 30 mg, 60 mg och 120 mg tabletter*)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium/aluminium, PVC/PVdC eller aluminium/PVC/PE/PVdC blister innehållande 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 98 och 100 tabletter.

HDPE-burkar innehållande 30 eller 90 tabletter och kiselgel som torkmedel.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

30 mg: 33615
60 mg: 33616
90 mg: 33617
120 mg: 33618

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 10.11.2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

3.7.2020