

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

30 mg:n tabletit: Siniset, pyöreät, kaksoiskuperat ja kalvopäällysteiset tabletit, joiden toiselle puolelle on kaiverrettu merkintä ”30” ja joiden toinen puoli on sileä. Tabletit ovat halkaisijaltaan noin 6 mm:n kokoiset.

60 mg:n tabletit: Tummanvihreät, pyöreät, kaksoiskuperat ja kalvopäällysteiset tabletit, joiden toiselle puolelle on kaiverrettu merkintä ”60” ja joiden toinen puoli on sileä. Tabletit ovat halkaisijaltaan noin 8 mm:n kokoiset.

90 mg:n tabletit: Valkoiset, pyöreät, kaksoiskuperat ja kalvopäällysteiset tabletit, joiden toiselle puolelle on kaiverrettu merkintä ”90” ja joiden toinen puoli on sileä. Tabletit ovat halkaisijaltaan noin 9 mm:n kokoiset.

120 mg:n tabletit: Vaaleanvihreät, pyöreät, kaksoiskuperat ja kalvopäällysteiset tabletit, joiden toiselle puolelle on kaiverrettu merkintä ”120” ja joiden toinen puoli on sileä. Tabletit ovat halkaisijaltaan noin 10 mm:n kokoiset.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Koska etorikoksibiin liittyvät sydän- ja verisuoniriskit saattavat suurentua, kun annosta suurennetaan tai altistuminen pitenee, hoidon tulee kestää mahdollisimman lyhyen aikaa ja hoidossa on käytettävä pienintä tehokasta vuorokausiannosta. Potilaan oireiden lievityksen tarve ja hoitovaste on uudelleenarvioitava ajoittain, etenkin nivelrikkopotilailla (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.8, 5.1).

Nivelriikko

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

Nivelreuma

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

Selkärankareuma

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

Akuutit kiputilat

Akuuteissa kiputiloissa etorikoksibia on käytettävä vain akuuttien oireiden ajan.

Akuutti kihtiatriitti

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

Hammaskirurgisen toimenpiteen jälkeinen kipu

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

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

Nivelriikon hoidossa vuorokausiannoksen ei pidä ylittää 60 mg:aa.

Nivelreuman ja selkärankareuman hoidossa vuorokausiannoksen ei pidä ylittää 90 mg:aa.

Akuutin kihtin hoidossa vuorokausiannoksen ei pidä ylittää 120 mg:aa, ja hoidon enimmäiskesto on kahdeksan vuorokautta.

Hammaskirurgisen toimenpiteen jälkeisen akuutin kivun hoidossa vuorokausiannoksen ei pidä ylittää 90 mg:aa, ja hoidon enimmäiskesto on kolme vuorokautta.

Erytispotilasryhmät

Iäkkäät potilaat

Annostusta ei tarvitse muuttaa iäkkäitä potilaita hoidettaessa. Kuten muillakin lääkkeitä, 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 kohtalainen maksan toimintahäiriö (Child-Pugh -pistemäärä 7 - 9), annosta 30 mg kerran vuorokaudessa ei pidä ylittää missään käyttöaiheessa.

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on kohtalainen maksan toimintahäiriö, sillä

etenkin näiden potilaiden hoidosta on vain vähän kliinistä tietoa. Vaikea-asteista maksan toimintahäiriötä (Child-Pugh -pistemäärä vähintään 10) sairastavien potilaiden hoidosta ei ole kliinistä tietoa, joten etorikoksibin käyttö on vasta-aiheinen näillä potilailla (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

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

Pediatriset potilaat

Etorikoksibi on vasta-aiheinen alle 16-vuotiaille lapsille ja nuorille (ks. kohta 4.3).

Antotapa

Etoricoxib ratiopharm annetaan suun kautta. Tabletit voi ottaa sekä ruoan kanssa että ilman ateriaa. Lääkevalmisteen vaikutus saattaa alkaa nopeammin, jos Etoricoxib ratiopharm otetaan tyhjiin mahaan. Tämä seikka kannattaa huomioida, kun tarvitaan nopeaa oireiden lievitystä.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Aktiivinen ulkustauti tai ruoansulatuskanavan verenvuoto.
- Potilaat, jotka ovat asetyylisalisylihappoa tai ei-steroidirakenteisia tulehduskipulääkkeitä [selektiiviset COX 2:n (syklo-oksigenaasi 2:n) estäjät mukaan lukien] käytettyään kokeneet bronkospasmin, akuutin riniitin, nenäpolyppeja, angioneuroottisen edeeman, nokkosihottuman tai allergiatyypisiä oireita.
- Raskaus ja imetys (ks. kohdat 4.6 ja 5.3)
- Vaikea-asteinen maksan toimintahäiriö (seerumin albumiini alle 25 g/l tai Child-Pugh -pistemäärä vähintään 10).
- Arvioitu kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min.
- Alle 16-vuotiaat lapset ja nuoret.
- Tulehduksellinen suolistosairaus.
- Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokat II - IV).
- Hypertensiotilaat, joiden verenpaine ei ole riittävässä hoitotasapainossa ja on pysyvästi kohonnut yli 140/90 mmHg:n.
- Todettu iskeeminen sydänsairaus, ääreisvaltimosairaus ja/tai aivoverisuonisairaus.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ruoansulatuselimistö

Ylemmän ruoansulatuskanavan komplikaatioita (perforaatiot, haavaumat tai verenvuodot), joista jotkut ovat johtaneet potilaan kuolemaan, on esiintynyt hoidettaessa potilaita etorikoksibilla.

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on kaikista suurin riski saada ruoansulatuskanavan komplikaatioita ei-steroidirakenteisten tulehduskipuläkkeiden käytön yhteydessä: iäkkäät potilaat ja potilaat, jotka käyttävät samanaikaisesti jotain muuta ei-steroidirakenteista tulehduskipulääkettä tai asetyylisalisylihappoa, sekä potilaat, joilla on ollut aikaisemmin ruoansulatuskanavan sairaus, kuten haavaumia tai ruoansulatuskanavan verenvuotoa.

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

Sydän ja verisuonet

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

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

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

Munuaisten toiminta

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

Nesteretentio, edeema ja hypertensio

Samoin kuin muita tunnettuja prostaglandiinisynteesiä estäviä lääkevalmisteita käyttävillä potilailla myös etorikoksibia käyttävillä potilailla on havaittu nesteretenttiota, turvotuksia ja verenpaineen kohoamista. Ei-steroidirakenteisten tulehduskipulääkkeiden, myös etorikoksibin, käyttöön saattaa liittyä kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan ilmaantuminen tai uusiutuminen. Lisätietoa etorikoksibiannoksen suhteesta vaikutukseen, ks. kohta 5.1. Lääkettä tulee antaa varoen potilaalle, jolla on ollut sydämen vajaatoiminta, vasemman kammion toimintahäiriö tai hypertensio, tai jolla on ennestään turvotuksia jostakin muusta syystä. Jos tällaisen potilaan kliininen tila huononee, on ryhdyttävä asianmukaisiin toimenpiteisiin, mm. lopetettava etorikoksibilääkitys.

Eryisesti suuria annoksia käytettäessä etorikoksibi saattaa aiheuttaa useammin ja vaikeampaa hypertensiota kuin jotkut muut ei-steroidirakenteiset tulehduskipulääkkeet ja selektiiviset COX 2:n estäjät. Tästä syystä potilaan verenpaine on saatava hallintaan ennen etorikoksibihoidon aloittamista (ks. kohta 4.3) ja etorikoksibihoidon aikana on kiinnitettävä erityistä huomiota verenpaineen seurantaan. Verenpaine on tarkistettava kahden viikon kuluessa hoidon aloittamisesta sekä ajoittain tämän jälkeen. Jos verenpaine kohoaa merkittävästi, on harkittava vaihtoehtoista hoitoa.

Maksan toiminta

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

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

Yleistä

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

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

Vakavia ihoreaktioita (jotkut kuolemaan johtaneita) kuten eksfoliatiivista dermatiittia, Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä on raportoitu hyvin harvoissa tapauksissa ei-steroidirakenteisten tulehduskipulääkkeiden ja joidenkin selektiivisten COX 2:n estäjien käytön yhteydessä lääkkeiden tultua kliiniseen käyttöön (ks. kohta 4.8). Näiden reaktioiden riski näyttäisi olevan suurimmillaan hoidon alussa. Useimmiten reaktio on ilmennyt ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Vakavia yliherkkyysoireyhtymiä (kuten anafylaksiaa ja angioedeemaa) on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet etorikoksibia (ks. kohta 4.8). Joidenkin selektiivisten COX 2:n estäjien käyttöön on liittynyt lisääntynyt ihoreaktioiden vaara potilailla, joilla on aikaisemmin ollut jokin lääkeaineallergia. Etorikoksibin käyttö on lopetettava heti, jos potilaalla ilmenee ihottumaa, limakalvovaurioita tai muita merkkejä yliherkkyydestä.

Etorikoksibi saattaa peittää kuumeen ja muut tulehdusoireet.

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

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynamiikkaan liittyvät yhteisvaikutukset

Suun kautta otettavat antikoagulantit: Kun pitkäaikaista varfariinihoitoa saaville, hyvässä hoitotasapainossa oleville potilailla annettiin 120 mg etorikoksibia vuorokaudessa, trombolastiiniaika (INR) piteni noin 13 %. Tämän vuoksi peroraalisia antikoagulantteja saavien potilaiden trombolastiiniaikaa (INR) on seurattava tarkoin etenkin ensimmäisten päivien aikana etorikoksibihoitoa aloitettaessa tai sen annosta muutettaessa (ks. kohta 4.4).

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

Asetyyilisalisyylihappo: Terveillä koehenkilöillä tehdyssä tutkimuksessa vakaan tilan saavuttanut etorikoksibilääkitys 120 mg kerran vuorokaudessa ei vaikuttanut asetyyilisalisyylihapon (81 mg kerran vuorokaudessa) trombosyyttejä estävään vaikutukseen. Etorikoksibia voidaan käyttää samaan aikaan kuin pieninä annoksina sydän- ja verisuonitautien profylaksiaan käytettävää asetyyilisalisyylihappoa. Pienten asetyyilisalisyylihappoannosten käyttö samanaikaisesti etorikoksibin kanssa saattaa kuitenkin lisätä ruoansulatuskanavan haavaumien ja muiden komplikaatioiden ilmaantuvuutta yksinään käytettyyn

etorikoksibiin verrattuna. Sydän- ja verisuonitautien profylaksiaan käytettäviä annoksia suurempien asetyylilisäysohappoannosten tai muiden ei-steroidirakenteisten tulehduskipulääkkeiden antoa yhdessä etorikoksibin kanssa ei suositella (ks. kohdat 5.1 ja 4.4.).

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

Farmakokinetiikkaan liittyvät yhteisvaikutukset

Etorikoksibin vaikutus muiden lääkeaineiden farmakokinetiikkaan

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

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

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

Hormonikorvaushoito: Kun 120 mg etorikoksibia annettiin yhdessä konjugoituja estrogeenejä sisältävän hormonikorvaushoitovalmisteeseen (Premarin™ 0,625 mg) kanssa 28 päivän ajan, konjugoitumattoman estronin keskimääräinen vakaan tilan $AUC_{0-24\text{ h}}$ -arvo nousi 41 %, ekviliinin arvo 76 % ja 17- β -estradiolin arvo 22 %. Etorikoksibin pitkäaikaikäyttöön suositeltujen annosten (30, 60 ja 90 mg) vaikutuksia ei ole tutkittu. Etorikoksibin (120 mg) vaikutukset altistumiseen ($AUC_{0-24\text{ h}}$) näille Premarin-valmisteeseen sisältämille estrogeeneille olivat alle puolet siitä, mitä havaittiin, kun Premarinia annettiin yksinään ja annosta suurennettiin 0,625 mg:sta 1,25 mg:aan. Näiden muutosten kliinistä merkitystä ei tunneta, ja suurempia Premarin-annoksia ei ole tutkittu yhdessä etorikoksibin kanssa. Nämä estrogeenipitoisuuksien kohoamiset olisi huomioitava, kun valitaan hormonikorvaushoitoa vaihdevuodet ohittaneille naisille, jotka käyttävät etorikoksibia. Estrogeenialtistuksen lisääntyminen voi lisätä hormonikorvaushoitoon liittyvien haittavaikutusten riskiä.

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

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

Etorikoksibin vaikutus sulfotransferaasien välityksellä metaboloituihin lääkeaineisiin:

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

Etorikoksibin vaikutus sytokromi P-450 -isoentsyymien välityksellä metaboloituihin lääkeaineisiin:

In vitro -tutkimusten perusteella etorikoksibin ei oleteta inhiboivan sytokromi P-450-isoentsyymejä 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A4. Tutkimuksessa, jossa terveille koehenkilöille annettiin 120 mg etorikoksibia vuorokaudessa, erytromysiini-hengitystesti ei osoittanut muutoksia maksan 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 CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 ja CYP2C19 katalysoivat päämetaboliareittiiä. Näiden isoentsyymien kvantitatiivisia osuuksia ei ole tutkittu *in vivo*.

Ketokonatsoli: Tutkimuksessa, jossa terveille koehenkilöille annettiin 11 vuorokauden ajan ketokonatsolia (CYP3A4:n voimakas inhibiittori) 400 mg kerran vuorokaudessa, ei todettu kliinisesti merkittävää vaikutusta etorikoksibin 60 mg:n kerta-annoksen farmakokinetiikkaan (43 %:n nousu AUC-arvossa).

Vorikonatsoli ja mikonatsoli: Kun etorikoksibia annettiin samanaikaisesti joko suun kautta otettavan vorikonatsolin tai paikallisesti käytettävän mikonatsolioraali-geelin (CYP3A4:n voimakkaita inhibiittoreita) kanssa, etorikoksibialtistus lisääntyi hieman, mutta julkaistujen tietojen perusteella tämän ei katsota olevan kliinisesti merkitsevää.

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

Antasidit: Antasideilla ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta etorikoksibin farmakokinetiikkaan.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

Imetys

Ei tiedetä, erittykö 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 inhiboivan COX 2:ta, ei suositella annettavaksi naisille, jotka yrittävät tulla raskaaksi.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Etoricoxib ratiopharm -lääkkeellä voi olla kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

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

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

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

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

Haittavaikutustaulukko

Seuraavia haittavaikutuksia raportoitiin useammin etorikoksibilla kuin lumelääkkeellä kliinisissä tutkimuksissa, joissa nivelrikkoa, nivelreumaa, kroonista alaselkäkipua tai selkärankareumaa sairastaville potilaille annettiin 30 mg, 60 mg tai 90 mg etorikoksibia annossuosituksen mukaisesti enintään 12 viikon ajan. MEDAL-ohjelman tutkimuksissa etorikoksibia annettiin enimmillään kolmen ja puolen vuoden ajan ja akuutin kivun lyhytaikaisissa tutkimuksissa etorikoksibia annettiin enimmillään seitsemän päivän ajan. Seuraavia haittavaikutuksia on todettu kliinisissä tutkimuksissa, MEDAL-ohjelman tutkimuksissa, akuutin kivun lyhytaikaisissa tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisessä kliinisessä käytössä (ks. Taulukko 1):

Taulukko 1:

| 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 [†] β | Melko harvinainen |
| | angioedeema/anafylaktiset/anafylaktoidiset reaktiot mukaan lukien sokki [†] | Harvinainen |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | edeema/nesteretentio | Yleinen |

| | | |
|---|---|--------------------------|
| | ruokahalun lisääntyminen tai väheneminen, painon nousu | Melko harvinainen |
| Psyykkiset häiriöt | ahdistuneisuus, masennus, tarkkaavaisuuden heikkeneminen, aistiharhat [‡] | Melko harvinainen |
| | sekavyys [‡] , levottomuus [‡] | Harvinainen |
| Hermosto | heitehuimaus, päänsärky | Yleinen |
| | makuhäiriöt, unettomuus, parestesiat/hypestesiat, uneliaisuus | Melko harvinainen |
| Silmät | näön hämärtyminen, sidekalvotulehdus | Melko harvinainen |
| Kuulo ja tasapainoelin | tinnitus, huimaus | Melko harvinainen |
| Sydän | sydämentykytys, rytmihäiriöt [‡] | Yleinen |
| | eteisvärinä, sydämen tiheälyöntisyys [‡] , kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, epäspesifiset EKG-muutokset, <i>angina pectoris</i> [‡] , sydäninfarkti [§] | Melko harvinainen |
| Verisuonisto | kohonnut verenpaine | Yleinen |
| | punastuminen, aivoinfarkti [§] , TIA-kohtaus, hypertensiivinen kriisi [‡] , verisuonitulehdus [‡] | Melko harvinainen |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | bronkospasmi [‡] | Yleinen |
| | yskä, hengenahdistus, nenäverenvuoto | Melko harvinainen |
| Ruoansulatuselimistö | vatsakipu | Hyvin yleinen |
| | ummetus, ilmavaivat, gastriitti, närästys/happamat röyhtäykset, ripuli, dyspepsia/ruoansulatushäiriöt, pahoinvointi, oksentelu, ruokatorvitulehdus, suun haavaumat | Yleinen |
| | vatsan turvotus, suolen toiminnan muuttuminen, suun kuivuminen, mahapohjukaissuolihaava, mahahaava, mukaan lukien ruoansulatuskanavan perforaatio ja verenvuoto, ärtynyt paksusuoli, haimatulehdus [‡] | Melko harvinainen |
| Maksa ja sappi | ALAT-arvon nousu, ASAT-arvon nousu | Yleinen |
| | hepatiitti [‡] | Harvinainen |
| | maksan vajaatoiminta [‡] , keltaisuus [‡] | Harvinainen [†] |
| Iho ja ihonalainen kudος | mustelmat | Yleinen |
| | kasvojen turvotus, kutina, ihottuma, punoitus [‡] , nokkosihottuma [‡] | Melko harvinainen |
| | Stevens-Johnsonin oireyhtymä [‡] , toksinen epidermaalinen nekrolyysi [‡] , toistopunoittuma (lääkeihottuma) [‡] | Harvinainen [†] |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | lihaskrampit tai -spasmit, tuki- ja liikuntaelimestön kipu tai jäykkyys | Melko harvinainen |
| Munuaiset ja virtsatiet | proteinuria, kohonnut seerumin kreatiniini, munuaisten vajaatoiminta/munuaisten toimintahäiriöt [‡] (ks. kohta 4.4) | Melko harvinainen |

| | | |
|---|--|-------------------|
| <i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i> | voimattomuus/väsymys, nuhakuumeen kaltainen tauti | Yleinen |
| | rintakipu | Melko harvinainen |
| <i>Tutkimukset</i> | veren ureatyypin nousu, kreatiinifosfokinaasipitoisuuden nousu, hyperkalemia, uraattiarvon nousu | Melko harvinainen |
| | veren natriumpitoisuuden pieneneminen | Harvinainen |

* Esintymistiheys: Määritelty jokaiselle haittavaikutukselle kliinisten tutkimusten tietokannassa raportoitujen tapausten määrän 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 ($< 1/10\ 000$).

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

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

β Yliherkkyys kattaa termit "allergia", "lääkeaineallergia", "lääkeaineyleherkkyys", "yliherkkyys", "tarkemmin määrittelemätön yliherkkyys", "yliherkkyysreaktio" ja "epäspesifinen allergia".

§ Pitkäkestoisten lumelääke- ja aktiivianekontrolloitujen kliinisten tutkimusten analyysien perusteella, selektiivisiin COX2:n estäjiin liittyy lisääntynyt vakavien tromboottisten valtimotapahtumien (mukaan lukien sydän- ja aivoinfarktin) vaara. Tämänhetkisten tutkimustietojen mukaan tällaisten haittavaikutusten absoluuttisen riskin lisääntyminen ei todennäköisesti ole yli 1 %/vuosi (melko harvinainen).

Ei-steroidirakenteisten tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä on todettu seuraavia vakavia haittavaikutuksia, joiden mahdollisuutta ei voida sulkea pois etorikoksibin käytön yhteydessä: munuaistoksisuus, mm. interstitiaalinfriitti ja nefroottinen 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 anto enimmillään 500 mg:n kerta-annoksina ja 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 haitat, sydän- ja munuaishaitat).

Yliannostus on syytä hoitaa tavanomaisin tukitoimenpitein, esim. poistamalla imeytymätön lääkeaine ruoansulatuskanavasta, seuraamalla potilaan kliinistä tilaa ja tarpeen mukaan aloittamalla elintoimintoja

tukeva hoito.

Etorikoksibi ei poistu verestä hemodialyysissä. Ei tiedetä, poistuuko etorikoksibi verestä peritoneaalidialyysin yhteydessä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Ei-steroidirakenteiset 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 annosriippuvaisesti syklo-oksigenaasi 2:ta ilman syklo-oksigenaasi 1:n inhibiittia. Enimmäisvuorokausiannos oli 150 mg. Etorikoksibi ei estänyt mahalaukun prostaglandiinisynteesiä eikä vaikuttanut trombosyyttien toimintaan.

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

Kliininen teho ja turvallisuus

Teho

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

Nivelreumaa sairastavilla potilailla 60 mg ja 90 mg etorikoksibia kerran vuorokaudessa lievensivät merkittävästi kipuja ja tulehdusta ja paransivat merkittävästi nivelten liikkuvuutta. Tutkimuksissa, joissa arvioitiin 60 mg:n ja 90 mg:n annoksia, nämä myönteiset vaikutukset säilyivät 12 viikon pituisten hoitajaksojen ajan. Tutkimuksessa, jossa 60 mg:n annosta verrattiin 90 mg:n annokseen, sekä 60 mg etorikoksibia kerran vuorokaudessa että 90 mg etorikoksibia kerran vuorokaudessa olivat tehokkaampia kuin plasebo. 90 mg:n annos oli tehokkaampi kuin 60 mg:n annos, kun mittarina käytettiin potilaan omaa arviota kivusta (Patient Global Assessment of Pain) (0–100 mm:n kipujana) ja keskimääräinen paraneminen oli -2,71 mm (95 % CI: -4,98 mm, -0,45 mm).

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

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

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

Turvallisuus

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

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

MEDAL-tutkimus oli kardiovaskulaarisia vaikutuksia kartoittava, päätetapahtumista riippuva tutkimus. Siinä oli mukana 17 804 nivelrikko- ja 5 700 nivelreumapotilasta, jotka saivat etorikoksibia 60 mg/vrk (nivelrikko) tai 90 mg/vrk (nivelrikko ja nivelreuma) tai diklofenaakkia 150 mg/vrk keskimäärin 20,3 kuukauden ajan (enintään 42,3 kuukautta, mediaani 21,3 kuukautta). Tässä tutkimuksessa rekisteröitiin vain vakavat haittatapahtumat ja mistä tahansa haittatapahtumasta johtuneet hoidon keskeyttämiset.

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

Yleinen turvallisuus:

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

hoidon keskeyttämiseen johtaneet haittavaikutukset olivat yleisempiä etorikoksibiryhmässä kuin diklofenaakiryhmässä.

Kardiovaskulaariseen turvallisuuteen liittyvät tulokset:

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

| Taulukko 2: Vahvistettujen tromboottisten kardiovaskulaaritapahtumien ilmaantuvuus (yhdistettyihin tietoihin perustuva MEDAL-ohjelma) | | | |
|---|---|--|---|
| | Etorikoksibi (n = 16 819) 25 836 potilasvuotta | Diklofenaakki (n = 16 483) 24 766 potilasvuotta | Hoitojen vertailu |
| | Ilmaantuvuus † (95 % CI) | Ilmaantuvuus † (95 % CI) | Suhteellinen riski (95 % CI) |
| Vahvistetut vakavat tromboottiset kardiovaskulaariset haittatapahtumat | | | |
| Per-protocol | 1,24 (1,11 - 1,38) | 1,30 (1,17 - 1,45) | 0,95 (0,81 - 1,11) |
| Intent-to-treat | 1,25 (1,14 - 1,36) | 1,19 (1,08 - 1,30) | 1,05 (0,93 - 1,19) |
| Vahvistetut sydäntapahtumat | | | |
| Per-protocol | 0,71 (0,61 - 0,82) | 0,78 (0,68 - 0,90) | 0,90 (0,74 - 1,10) |
| Intent-to-treat | 0,69 (0,61 - 0,78) | 0,70 (0,62 - 0,79) | 0,99 (0,84 - 1,17) |
| Vahvistetut aivoverenkierron tapahtumat | | | |
| Per-protocol | 0,34 (0,28 - 0,42) | 0,32 (0,25 - 0,40) | 1,08 (0,80 - 1,46) |
| Intent-to-treat | 0,33 (0,28 - 0,39) | 0,29 (0,24 - 0,35) | 1,12 (0,87 - 1,44) |
| Vahvistetut perifeerisen verenkierron tapahtumat | | | |
| Per-protocol | 0,20 (0,15 - 0,27) | 0,22 (0,17 - 0,29) | 0,92 (0,63 - 1,35) |
| Intent-to-treat | 0,24 (0,20 - 0,30) | 0,23 (0,18 - 0,28) | 1,08 (0,81 - 1,44) |
| † Tapahtumia / 100 potilasvuotta, CI = luottamusväli n = potilaiden kokonaismäärä, joka mukana per-protocol -populaatiossa | | | |
| Per-protocol: Kaikki tapahtumat tutkimushoidon aikana tai 14 päivän kuluessa hoidon lopettamisen jälkeen (poissuljettuna potilaat, jotka ottivat alle 75 % tutkimuslääkkeestä tai käyttivät muuta kuin tutkittavaa tulehduskipulääkettä yli 10 % ajasta). | | | |
| Intent-to-treat: Kaikki vahvistetut tapahtumat tutkimuksen päättymiseen saakka (mukana myös potilaat, jotka mahdollisesti käyttivät muuta kuin tutkimuslääkettä tutkimuslääkkeen lopettamisen jälkeen). Satunnaistettujen potilaiden kokonaismäärä, n = 17 412 etorikoksibilla ja 17 289 diklofenaakilla. | | | |

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

Sydän- ja munuaisperäiset tapahtumat:

Noin 50 prosentilla MEDAL-tutkimukseen otetuista potilaista esiintyi hypertensiota lähtötilanteessa. Tässä tutkimuksessa hypertensioon liittyneistä haittatapahtumista johtuneet hoidon keskeyttämiset olivat tilastollisesti merkitsevästi yleisempiä etorikoksibia kuin diklofenaakkia saaneilla potilailla. Sydämen kongestiiviseen vajaatoimintaan liittyneitä haittatapahtumia (hoidon keskeyttämiä ja vakavia tapahtumia) esiintyi etorikoksibia 60 mg/vrk saaneilla potilailla yhtä yleisesti kuin diklofenaakkia 150

mg/vrk saaneilla, mutta etorikoksibia 90 mg/vrk saaneilla potilailla nämä tapahtumat olivat yleisempiä kuin diklofenaakkia 150 mg/vrk saaneilla (ero oli tilastollisesti merkitsevä etorikoksibin 90 mg:n annoksen ja diklofenaakin 150 mg:n annoksen välillä MEDAL-tutkimuksen nivelrikkoryhmässä). Vahvistettuja sydämen kongestiiviseen vajaatoimintaan liittyneitä haittatapahtumia (vakavat tapahtumat ja tapahtumat, jotka johtivat sairaalahoitoon tai ensiavussa käyntiin) esiintyi etorikoksibia saaneilla potilailla yleisemmin kuin diklofenaakkia 150 mg/vrk saaneilla potilailla, mutta ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Vaikutus oli suhteessa annokseen. Edeemaan liittyneistä haittatapahtumista johtuneita hoidon keskeyttämisistä esiintyi etorikoksibia saaneilla potilailla yleisemmin kuin diklofenaakkia 150 mg/vrk saaneilla potilailla ja 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 kanssa.

MEDAL-ohjelmaan kuuluvissa 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 % sydämen kongestiivisen vajaatoiminnan vuoksi. Keskeyttämisistä oli enemmän etorikoksibiannoksella 90 mg kuin annoksella 60 mg.

Siedettävyyden ruoansulatuskanavassa MEDAL-ohjelmassa:

Mistä tahansa ruoansulatuskanavan kliinisestä haittatapahtumasta (esim. ruoansulatushäiriöt, vatsakipu, haavaumat) johtuvia hoidon keskeyttämisistä esiintyi merkitsevästi vähemmän etorikoksibia kuin diklofenaakkia saaneilla potilailla kaikissa kolmessa MEDAL-ohjelmaan kuuluvassa tutkimuksessa. Ruoansulatuskanavan kliinisistä haittatapahtumista johtuneita hoidon keskeyttämisistä oli koko tutkimusjakson aikana sataa potilasvuotta kohti: 3,23 etorikoksibiryhmässä ja 4,96 diklofenaakkiryhmässä MEDAL-tutkimuksessa; 9,12 etorikoksibi- ja 12,28 diklofenaakkiryhmässä EDGE-tutkimuksessa; ja 3,71 etorikoksibi- ja 4,81 diklofenaakkiryhmässä EDGE II -tutkimuksessa.

Turvallisuus ruoansulatuskanavassa MEDAL-ohjelmassa:

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

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

Vahvistettujen ylemmän ruoansulatuskanavan tapahtumien ilmaantuvuutta tarkasteltiin iäkkäiden potilaiden ryhmissä, ja niiden todettiin vähentyneen eniten ≥ 75 -vuotiaiden ikäryhmässä [etorikoksibia saaneilla potilailla 1,35 (95 %:in luottamusväli 0,94 - 1,87) ja diklofenaakkia saaneilla 2,78 (95 %:in 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.

Maksan turvallisuuteen liittyvät tulokset MEDAL-ohjelmasta:

Etorikoksibihoitoon liittyi tilastollisesti merkitsevästi vähemmän maksan haittavaikutuksista johtuneita hoidon keskeyttämisistä kuin diklofenaakkihoitoon. Yhdistettyihin tuloksiin perustuvassa MEDAL-ohjelmassa 0,3 % etorikoksibia ja 2,7 % diklofenaakkia saaneista potilaista keskeytti hoidon maksaan

kohdistuneiden haittavaikutusten vuoksi. Ilmaantuvuus sataa potilasvuotta kohti oli etorikoksibia saaneilla potilailla 0,22 ja diklofenaakkia saaneilla 1,84 (p-arvo oli < 0,001, kun etorikoksibia verrattiin diklofenaakkiin). Useimmat MEDAL-ohjelmassa todetut maksan haittavaikutukset eivät kuitenkaan olleet vakavia.

Muut turvallisuustiedot – tromboottiset sydän- ja verisuonitapahtumat

Muissa kliinisissä tutkimuksissa kuin MEDAL-ohjelman mukaisissa tutkimuksissa noin 3 100 potilasta sai vähintään 60 mg etorikoksibia vuorokaudessa vähintään 12 viikon ajan. Vahvistettujen vakavien tromboottisten sydän- ja verisuonitapahtumien ilmaantuvuudessa ei havaittu eroa vähintään 60 mg etorikoksibia saaneiden potilaiden ja lumelääkettä tai muuta ei-steroidirakenteista tulehduskipulääkettä (ei naprokseenia) saaneiden potilaiden välillä. Tapahtumien ilmaantuvuus oli kuitenkin suurempi etorikoksibia saaneilla potilailla kuin 500 mg naprokseenia kahdesti vuorokaudessa saaneilla potilailla. Eräiden COX 1:tä inhiboivien ei-steroidirakenteisten tulehduskipulääkkeiden ja selektiivisten COX 2:n estäjien välinen ero niiden trombosyyttien aggregaatiota estävässä vaikutuksessa saattaa olla kliinisesti merkitsevä hoidettaessa potilaita, joilla on suuri tromboembolioiden vaara. Selektiiviset COX 2:n estäjät vähentävät systeemisen (ja siten mahdollisesti endoteelisen) prostasyklinin muodostumista vaikuttamatta verihituleiden tromboksaanisynteesiin. Näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei ole osoitettu.

Muut turvallisuustiedot – ruoansulatuskanavan tapahtumat

Kahdessa 12 viikon kestoisessa kaksoissokkoutetussa endoskopia tutkimuksessa maha-pohjukaissuolihaavan 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.

Munuaisten toimintaa koskeva tutkimus – iäkkäät potilaat

Satunnaistettuun, kaksoissokkoutettuun, lumelääkekontrolloituun rinnakkaisryhmätutkimukseen osallistui 60– 85-vuotiaita henkilöitä, jotka olivat natriumrajoitteisella dieetillä (200 mmol/vrk). Tutkimuksessa arvioitiin 15 vuorokautta kestäneen etorikoksibi- (90 mg), selekoksibi- (200 mg kahdesti vuorokaudessa), naprokseeni- (500 mg kahdesti vuorokaudessa) ja lumelääkehoidon vaikutusta virtsan natriumeritykseen, verenpaineeseen ja muihin munuaisten toimintaa mittaaviin muuttujiin. Etorikoksibin, selekoksibin ja naprokseenin vaikutukset virtsan natriumeritykseen olivat samanlaiset koko kahden viikon hoidon ajan. Kaikki aktiivivertailuaineet aiheuttivat systolisen verenpaineen kohoamisen 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 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

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

Ruoalla (runsasrasvainen ateria) ei ollut vaikutusta imeytyvään etorikoksibin määrään 120 mg:n annoksella. Ruoka vaikutti etorikoksibin imeytymiseen siten, että C_{max} pieneni 36 % ja T_{max} piteni kahdella tunnilla. Näitä havaintoja ei pidetä kliinisesti merkittävänä. Kliinisissä lääketutkimuksissa etorikoksibi annosteltiin ruokailuista riippumattomasti.

Jakautuminen

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

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

Biotransformaatio

Etorikoksibi metaboloituu voimakkaasti siten, että alle 1 % annoksesta erittyy muuttumattomana yhdisteenä virtsaan. Etorikoksibin merkittäväntä metaboliareittiä 6'-hydroksimetyylijohtannaiseksi katalysoivat sytokromi P-450 -isoentsyymit. CYP3A4 näyttäisi osallistuvan etorikoksibin metaboliaan *in vivo*. *In vitro* -tutkimukset osoittavat, että myös CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 ja CYP2C19 katalysoivat päämetaboliareittiä. Näiden isoentsyymien kvantitatiivisia osuuksia metaboliasta ei ole tutkittu *in vivo*.

Ihmisellä on tunnistettu viisi etorikoksibin metaboliittia. Etorikoksibin päämetaboliitti on 6'-karboksyylihappojohdannainen, joka muodostuu 6'-hydroksimetyylijohtannaisen edelleen hapettuessa. Näillä päämetaboliiteilla joko ei ole lainkaan mitattavissa olevaa aktiivisuutta, tai niillä on vain heikko COX 2:ta inhiboiva vaikutus. Kumpikaan näistä metaboliiteista ei inhiboi COX 1 -entsyymiä.

Eliminaatio

Kun terveille koehenkilöille annettiin laskimoon 25 mg radioaktiivisesti merkittyä etorikoksibia, 70 % radioaktiivisuudesta erittyi virtsaan ja 20 % ulosteiden mukana. Erittyneet yhdisteet olivat pääasiassa etorikoksibin metaboliitteja. Vähemmän kuin 2 % annoksesta erittyi muuttumattomana yhdisteenä.

Etorikoksibi poistuu elimistöstä lähes yksinomaan metaboloituneena virtsan mukana. Kun etorikoksibia annetaan 120 mg kerran vuorokaudessa, etorikoksibipitoisuus saavuttaa vakaan tilan seitsemässä vuorokaudessa. Kumulaatiosuhde on noin 2, jota vastaava puoliintumisaika on noin 22 tuntia. Laskimoon annetun 25 mg:n etorikoksibiannoksen arvioitu plasmapuhdistuma on noin 50 ml/min.

Farmakokinetiikka eri potilasryhmissä

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

Sukupuoli: Etorikoksibin farmakokinetiikka on samankaltainen miehillä ja naisilla.

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

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

Lapsipotilaat: Etorikoksibin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu pediatriisilla potilailla (alle 12-vuotiailla lapsilla).

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliinisissä tutkimuksissa etorikoksibi ei ole osoittautunut geenitoksiseksi. Etorikoksibilla ei ollut karsinogeenista vaikutusta hiiriin. Rotille kehittyi hepatosellulaarisia ja kilpirauhasen follikkelisolujen

adenoomia, kun niille annettiin etorikoksibia noin kahden vuoden ajan vuorokausiannoksena, joka oli yli kaksinkertainen ihmisen vuorokausiannoksen (90 mg) aikaansaamaan systeemiseen altistukseen verrattuna. Näiden rotilla havaittujen hepatosellulaaristen ja kilpirauhasen follikkelisolujen adenoomien katsotaan johtuvan rotalle ominaisesta maksan sytokromi P-450 -entsyymien indusoitumisesta. Etorikoksibin ei ole todettu indusoivan ihmisen maksan CYP3A-isoentsyymejä.

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

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Vedetön kalsiumvetyfosfaatti,
mikrokiteinen selluloosa,
krosprovidoni (tyyppi A),
povidoni K25,
magnesiumstearaatti.

Tabletin päällyste:

Hypromelloosi,
hydroksipropyyliselluloosa,
talkki,
keskipitkäketjuiset triglyseridit,
titaanidioksidi (E171).

30 mg:n tablettien päällyste sisältää lisäksi mikrokiteistä selluloosaa, punaista rautaoksidia (E 172) ja indigokarmiinia lumiinilakkaa (E 132).

60 mg:n ja 120 mg:n tablettien päällyste sisältää lisäksi indigokarmiinia lumiinilakkaa (E 132), briljanttisinisistä alumiinilakkaa (E 133), keltaista rautaoksidia (E 172) ja mustaa rautaoksidia (E 172).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

30 mg

OPA/Al/PVC / Al-läpipainopakkaukset. Pakkauskoot: 7, 28, 28 x 1 ja 98 kalvopäällysteistä tablettia.

60 mg

OPA/Al/PVC / Al-läpipainopakkaukset. Pakkauskoot: 7, 20, 28, 28 x 1, 50, 98 ja 100 kalvopäällysteistä tablettia.

90 mg

OPA/Al/PVC / Al-läpipainopakkaukset. Pakkauskoot: 7, 7 x 1, 20, 28, 28 x 1, 50, 98 ja 100 kalvopäällysteistä tablettia.

120 mg

OPA/Al/PVC / Al-läpipainopakkaukset. Pakkauskoot: 7, 7 x 1, 14, 20, 28, 28 x 1, 98 ja 100 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
D-89079 Ulm
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Etoricoxib ratiopharm 30 mg: 32497
Etoricoxib ratiopharm 60 mg: 32498
Etoricoxib ratiopharm 90 mg: 32499
Etoricoxib ratiopharm 120 mg: 32500

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11.2.2016
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 15.1.2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.10.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Etoricoxib ratiopharm 30 mg filmdragerad tablett
Etoricoxib ratiopharm 60 mg filmdragerad tablett
Etoricoxib ratiopharm 90 mg filmdragerad tablett
Etoricoxib ratiopharm 120 mg filmdragerad tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 30 mg etoricoxib.
En filmdragerad tablett innehåller 60 mg etoricoxib.
En filmdragerad tablett innehåller 90 mg etoricoxib.
En filmdragerad tablett innehåller 120 mg etoricoxib.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett, filmdragerad.

30 mg tabletter: Blåa, runda, bikonvexa och filmdragerade tabletter försedda med ingraveringen ”30” på den ena sidan. Den andra sidan av tablettens är slät. Diameter cirka 6 mm.

60 mg tabletter: Mörkgröna, runda, bikonvexa och filmdragerade tabletter försedda med ingraveringen ”60” på den ena sidan. Den andra sidan av tablettens är slät. Diameter cirka 8 mm.

90 mg tabletter: Vita, runda, bikonvexa och filmdragerade tabletter försedda med ingraveringen ”90” på den ena sidan. Den andra sidan av tablettens är slät. Diameter cirka 9 mm.

120 mg tablett: Ljusgröna, runda, bikonvexa och filmdragerade tabletter försedda med ingraveringen ”120” på den ena sidan. Den andra sidan av tablettens är slät. Diameter cirka 10 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Etoricoxib ratiopharm 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 giktartrit.

Etoricoxib ratiopharm 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 skall baseras på en individuell bedömning av patientens samtliga riskfaktorer (se avsnitt 4.3 och 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 uteblir, skall andra behandlingsalternativ övervägas.

Reumatoid artrit

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

Ankyloserande spondylit

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

Akuta smärttillstånd

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

Akut giktartrit

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

Postoperativ kirurgisk tandsmärta

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

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

bör dosen vid artros ej överstiga 60 mg dagligen;

dosen vid reumatoid artrit och ankyloserande spondylit ej överstiga 90 mg dagligen;

dosen vid akut gikt ej överstiga 120 mg dagligen, begränsat till maximalt 8 dagars behandling; och

dosen vid postoperativ akut kirurgisk tandsmärta 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 iaktas hos 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 därför iaktas. Det finns ingen klinisk erfarenhet av patienter med svår leverdysfunktion (Child-Pugh skala ≥ 10) och därför är användning av etoricoxib kontraindicerad hos dessa patienter (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Dosjustering är inte nödvändig hos patienter med ett kreatininclearance på minst 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 ratiopharm ska administreras peroralt och kan tas med eller utan mat. Effekten av läkemedlet kan möjligen uppnås snabbare om Etoricoxib ratiopharm tas 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.
- Kongestiv 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), vissa med fatal utgång, har förekommit hos patienter som behandlats med etoricoxib.

Försiktighet bör iaktas vid behandling av patienter som löper stor risk att utveckla gastrointestinala komplikationer med NSAID: äldre patienter, patienter som samtidigt använder något annat NSAID-läkemedel 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 lägsta effektiva dagliga dos användas. Patientens behov av symtomatisk lindring samt terapivar 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. Trombocytaggregationshämmande behandling får 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 minska det renala blodflödet, och därmed försämra njurfunktionen. Patienter som löper störst risk för detta är de med tidigare signifikant försämrad njurfunktion, inkomenserad hjärtsvikt eller levercirros. Kontroll av njurfunktionen hos dessa patienter bör övervägas.

Vätskeretention, ödem och hypertoni

I likhet med andra läkemedel som hämmar prostaglandinsyntesen, har vätskeretention, ödem och hypertoni setts hos patienter som behandlats med etoricoxib. Alla icke-steroida inflammatoriska läkemedel (NSAID), inklusive etoricoxib, kan förknippas med nyttillkommen eller återkommande kongestiv 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. Vid fall av en klinisk försämring av tillståndet hos dessa patienter bör lämpliga åtgärder vidtas, inklusive avbrytande av behandlingen med etoricoxib.

Etoricoxib kan, speciellt vid höga doser, förknippas med mer frekvent och allvarlig hypertoni än vissa andra NSAID och selektiva COX-2-hämmare. Blodtrycket bör därför vara under kontroll före behandlingsstart med etoricoxib (se avsnitt 4.3) och blodtrycket ska 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 ALAT och/eller ASAT (minst tre gånger över den övre normalgränsen) har rapporterats hos cirka 1 % av patienterna som behandlades med doser på 30, 60 eller 90 mg etoricoxib i upp till max ett år i kliniska studier.

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

Allmänt

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

Försiktighet bör iaktas när en behandling med etoricoxib inleds till patienter med uttalad dehydrering. Det rekommenderas att rehydrera patienterna innan behandlingen 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. En 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 iakttas 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 eller prostaglandinsyntesen rekommenderas inte användning av etoricoxib till kvinnor som önskar bli gravida (se avsnitt 4.6, 5.1 och 5.3).

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 trettonprocentig ökning av protrombintiden (INR). Därför bör patienter som får perorala antikoagulantia kontrolleras noggrant avseende protrombintiden INR, särskilt under de första dagarna då behandling med etoricoxib inleds eller då dosen av etoricoxib ändras (se avsnitt 4.4).

Diuretika, ACE-hämmare och angiotensin II-receptor antagonist: NSAID kan reducera effekten av diuretika och andra blodtryckssänkande läkemedel. Hos vissa patienter med försämrad njurfunktion (t.ex. dehydrerade patienter eller äldre patienter med nedsatt njurfunktion) kan samtidig användning av en ACE-hämmare eller angiotensin II-receptorantagonist 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-receptorantagonister. 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 ska utföras.

Acetylsalicylsyra: I en studie med friska individer hade 120 mg etoricoxib en gång dagligen, vid steady-state, 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: Inga studier har utförts för att undersöka interaktioner mellan ciklosporin eller takrolimus och etoricoxib. En samtidig administrering av vilket NSAID-läkemedel som helst med ciklosporin eller takrolimus kan öka den nefrotoxiska effekten hos 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 plasmakoncentrationen av litium. Litiumnivån i blodet ska följas upp vid behov och litiumdoseringen justeras om NSAID används samtidigt med litium. Litiumhalten ska också kontrolleras 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 behandling av reumatoid artrit. 60 och 90 mg etoricoxib hade ingen effekt på plasmakoncentrationerna eller renalt clearance av metotrexat. I den ena studien 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 noretisteron 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 för etinylöstradiol kan öka incidensen av biverkningar associerade med perorala antikonceptionsmedel (t.ex. venösa tromboemboliska händelser hos kvinnor med risk för detta).

Hormonell substitutionsbehandling: Administrering av 120 mg etoricoxib tillsammans med hormonell substitutionsbehandling bestående av konjugerade östrogener (0,625 mg Premarin™) 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 Premarin var mindre än hälften av den som sågs när Premarin administrerades ensamt och dosen ökades från 0,625 till 1,25 mg. Den kliniska signifikansen av dessa förändringar är okänd och högre doser av Premarin har inte studerats i kombination med etoricoxib. Dessa öknings av östrogenkoncentrationen bör observeras vid val av postmenopausal hormonbehandling hos kvinnor som använder etoricoxib, eftersom ökningen i östrogenexponering kan öka risken för biverkningar som förknippas med hormonell substitutionsbehandling.

Prednison och prednisolon: I läkemedelsinteraktionsstudier hade etoricoxib ingen kliniskt betydelsefull inverkan på farmakokinetiken för prednison och prednisolon.

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

Effekt av etoricoxib på läkemedel som metaboliseras av sulfotransferaser: Etoricoxib är en hämmare av human sulfotransferasaktivitet, särskilt SULT1E1, och har visats öka serumkoncentrationerna av etinylöstradiol. Då kunskap om effekterna av många 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 cytokrom P-450-isoenzym: Baserat på *in vitro*-studier förväntas inte etoricoxib hämma cytokrom P450-isoenzymerna 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eller 3A4. I en studie på friska försökspersoner förändrade inte en 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 går via CYP-enzym. CYP3A4 tycks bidra till metaboliseringen av etoricoxib *in vivo*. *In vitro*-studier har visat att CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 och CYP2C19 kan katalysera den huvudsakliga metaboliska nedbrytningsvägen, men deras kvantitativa roll har inte studerats *in vivo*.

Ketokonazol: I en studie där friska frivilliga försökspersoner gavs dosen 400 mg ketokonazol (en potent inhibitor av CYP3A4) en gång dagligen i 11 dagar konstaterades inte någon kliniskt betydelsefull effekt

på farmakokinetiken av en engångsdos på 60 mg etoricoxib (43 % ökning av AUC).

Vorikonazol och mikonazol: Samtidig användning av antingen oralt vorikonazol eller lokal mikonazolgel för oralt bruk (kraftiga CYP3A4-hämmare) och 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 och rifampicin, en potent inducerare av cytokrom P450-enzym, gav en minskning på 65 % i plasmakoncentrationerna av etoricoxib. Denna interaktion kan resultera i återkomst av symptom när etoricoxib ges samtidigt som rifampicin. Trots att en dosökning för etoricoxib kan tänkas övervägas på basen av denna information, har högre doser av etoricoxib än de angivna för varje indikation inte studerats i kombination med rifampicin, och detta 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 pågående behandling, ska etoricoxib sättas ut.

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Etoricoxib kan ha måttlig effekt 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, reumatoid artrit, kronisk ländryggsmärta eller ankyloserande spondylit (cirka 600 patienter med artros eller reumatoid artrit behandlades i ett år eller mer).

I kliniska studier var biverkningsprofilen likvärdig hos patienter med artros och reumatoid artrit 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 studierna på artros, reumatoid artrit och kronisk ländryggsmärta.

I ett studieprogram avseende kardiovaskulär säkerhet, där sammanslagna data från tre studier med aktiv jämförelsesubstans observerades, ingick 17 412 patienter med artros eller reumatoid artrit som behandlats med etoricoxib (60 eller 90 mg) under i medeltal cirka 18 månader. Säkerhetsdata och detaljer från detta uppföljningsprogram redovisas i avsnitt 5.1.

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

Biverkningstabell

Följande biverkningar har rapporterats med en högre incidens för etoricoxib än för placebo i kliniska prövningar hos patienter med artros, reumatoid artrit, kronisk ländryggsmärta eller ankyloserande spondylit som behandlats med 30 mg, 60 mg eller 90 mg etoricoxib i enlighet med doseringsrekommendationerna i högst 12 veckors tid. I studierna som ingick i MEDAL-programmet administrerades etoricoxib i upp till 3½ år, i korttidsstudier vid akut smärta i upp till 7 dagar. Följande biverkningar har konstaterats i kliniska studier, i de studier som ingick i MEDAL-programmet, i korttidsstudier vid akut smärta samt i samband med klinisk användning efter marknadsintroduktion (se tabell 1).

Tabell 1:

| Organsystem | Biverkning | Frekvenskategori* |
|--|---|-------------------|
| Infektioner och infestationer | <i>alveolitis sicca</i> | Vanliga |
| | gastroenterit, övre luftvägsinfektion, urinvägsinfektion | Mindre vanliga |
| Blodet och lymfsystemet | anemi (främst associerad med gastrointestinal blödning), leukopeni, trombocytopeni | Mindre vanliga |
| Immunsystemet | överkänslighet [†] ^β | Mindre vanliga |
| | angioödem/anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner inklusive chock [†] | Sällsynta |
| Metabolism och nutrition | ödem/vätskeretention | Vanliga |
| | aptitökning eller -minskning, viktökning | Mindre vanliga |
| Psykiska störningar | ångest, depression, nedsatt mental skärpa, hallucinationer [†] | Mindre vanliga |
| | förvirring [†] , rastlöshet [†] | Sällsynta |
| Centrala och perifera nervsystemet | yrsel, huvudvärk | Vanliga |
| | förändrade smakupplevelser, insomni, parestesi/hypestesi, somnolens | Mindre vanliga |
| Ögon | dimsyn, konjunktivit | Mindre vanliga |
| Öron och balansorgan | tinnitus, vertigo | Mindre vanliga |
| Hjärtat | palpitationer, arytmier [†] | Vanliga |
| | förmaksflimmer, takykardi [†] , kongestiv hjärtsvikt, ospecifika EKG-förändringar, <i>angina pectoris</i> [†] , hjärtinfarkt [§] | Mindre vanliga |
| Blodkärl | hypertoni | Vanliga |
| | plötslig hudrodnad/flush, stroke [§] , transitorisk ischemisk attack (TIA), hypertensiv kris [†] , vaskulit [†] | Mindre vanliga |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum | bronkospasm [†] | Vanliga |
| | hosta, dyspné, näsblödning | Mindre vanliga |
| Magtarmkanalen | buksmärta | Mycket vanliga |

| | | |
|--|--|------------------------|
| | förstoppning, flatulens, gastrit, halsbränna/sura uppstötningar, diarré, dyspepsi/matsmältningsbesvär, illamående, kräkningar, esofagit, sår i munnen | Vanliga |
| | bukspänning, förändringar i tarmfunktionen, muntorrhet, gastroduodenalt sår, magsår inklusive gastrointestinal perforation och blödning, <i>colon irritabile</i> , 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 | muskelkramper eller -spasmer, muskuloskeletal smärta eller stelhet | Mindre vanliga |
| Njurar och urinvägar | proteinuri, förhöjt serumkreatinin, njurinsufficiens/störningar i njurarnas funktion [‡] (se avsnitt 4.4) | Mindre vanliga |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | asteni/trötthet, förkylningsartade symtom | Vanliga |
| | bröstsmärta | Mindre vanliga |
| Undersökningar | förhöjt urea i blodet, förhöjt kreatinfosfokinas, hyperkalemi, förhöjt uratvärde | Mindre vanliga |
| | sänkt natriumhalt i blodet | Sällsynta |

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

[‡] Denna biverkning har identifierats i samband med uppföljningen efter marknadsintroduktion. Den rapporterade frekvensen har beräknats baserat på den högsta frekvens som observerats för kliniska data polade för indikation och godkänd dos.

[†] Frekvenskategorin ”Sällsynta” har definierats enligt guiden för produktresuméer (rev. 2, sept. 2009) på grundval av en uppskattning av den övre gränsen av det 95-procentiga konfidensintervallet för 0 händelser med tanke på antalet försökspersoner behandlade med etoricoxib i analysen av Fas III data poolade för dos och indikation (n = 15 470).

^β Överkänslighet inkluderar termerna ”allergi”, ”läkemedelsallergi”, ”läkemedelsöverkänslighet”, ”överkänslighet”, ”icke-specifierad överkänslighet”, ”överkänslighetsreaktion” och ”ospecifik allergi”.

§ 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 biverkningar överstiger troligen inte 1 %

per år enligt tillgängliga data (mindre vanlig).

Följande allvarliga biverkningar har rapporterats i samband med användning av NSAID och kan inte uteslutas för etoricoxib: nefroticitet, bl.a. 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:

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 Fimea.
Webbplats: www.fimea.fi.

4.9 Överdoser

Administrering av engångsdoser med etoricoxib på upp till 500 mg och multipla doser på 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 genom ett avlägsnande av icke-absorberat läkemedel från det gastrointestinala systemet, genom att vidta klinisk övervakning samt, om nödvändigt, genom initiering av understödande behandling av vitala livsfunktioner.

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Icke-steroida antiinflammatoriska/antireumatiska medel, NSAID; coxiber
ATC-kod: M01AH05

Verkningsmekanism

Etoricoxib är en peroral selektiv cyklooxygenas-2(COX-2)-hämmare inom sitt kliniska dosintervall.

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

Cyklooxygenas svarar för bildningen av prostaglandiner. Två isoformer, COX-1 och COX-2, har identifierats. COX-2 är den isoform av enzymet 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-funktioner (feberinduktion, smärtupplevelse och kognitiva funktioner). 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 via studier.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekt

Hos patienter med artros gav 60 mg etoricoxib en gång dagligen signifikant lindring av smärta och mer

positiva patientutvärderingar av sjukdomsstatus. Dessa positiva effekter sågs så tidigt som vid andra behandlingsdagen och varade under behandlingar 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 tre primära endpoints under en 6 veckors behandling. Dosen på 30 mg har ej studerats hos patienter med handartros.

Hos patienter med reumatoid artrit, gav både 60 mg och 90 mg etoricoxib en gång dagligen signifikant lindring av smärta och inflammation samt förbättrad led rörlighet. I studier som utvärderade doserna 60 mg och 90 mg kvarstod dessa positiva effekter under den 12 veckor långa behandlingsperioden. I en studie som jämförde doser på 60 mg med doser på 90 mg etoricoxib, var både 60 mg en gång dagligen och 90 mg en gång dagligen mer effektiva än placebo. Dosen på 90 mg var bättre än dosen på 60 mg 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.

Då dosen på 60 mg i en annan studie jämfördes mot 90 mg, var 60 mg etoricoxib per dygn och 90 mg etoricoxib per dygn lika effektiva som 1 000 mg naproxen per dygn. Bland de som inte fick ett tillräckligt svar på 60 mg dagligen i 6 veckor, medförde dosökningen till 90 mg dagligen en förbättring i bedömningen av ryggsmärta (0 - 100 mm visuell analogskala för uppskattning av smärta) jämfört mot dem som kvarstod på 60 mg dagligen, med en genomsnittlig förbättring på -2,70 mm (95 % konfidensintervall: -4,88 mm - -0,52 mm).

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 på 52 veckor.

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 en större effekt än den av paracetamol/kodein 600 mg/60 mg (11,00; $p = 0,001$) och placebo (6,84; $p < 0,001$) mätt som total smärtlindring över de första 6 timmarna (TOPAR6). Proportionen av patienter som rapporterade användning av tilläggsmedicinering under de första 24 timmarna av doseringen var 40,8 % för etoricoxib (90 mg), 25,5 % för ibuprofen (600 mg med 6 h intervaller), och 46,7 % för paracetamol/kodein (600 mg/60 mg med 6 h intervaller) jämfört med 76,2 % för placebo. I denna studie var mediantiden till effektstart 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, dubbelblinda studier med aktivt jämförelsepreparat bedömdes sammantaget (poolade resultat); nämligen 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 reumatoid artrit som behandlats med etoricoxib 60 mg (artros) eller 90 mg (artros och reumatoid artrit) 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 reumatoid artrit 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 reumatoid artrit 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.

Generell 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 dosberoende (se specifika resultat nedan). Gastrointestinala och hepatiska biverkningar sågs oftare med diklofenak än med etoricoxib. Incidensen biverkningar i EDGE och EDGE II och andelen biverkningar som bedömdes som allvarliga eller föranledde behandlingsavbrott var högre för etoricoxib än för diklofenak i MEDAL-studien.

Kardiovaskulära säkerhetsresultat:

Frekvensen av säkerställda allvarliga trombotiska kardiovaskulära händelser (bestående av hjärt-, cerebrovaskulära och perifera vaskulära händelser) var jämförbar för grupperna som fick 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 likartad som risken med diklofenak 150 mg.

Tabell 2: 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 % CI) | Frekvens† (95 % CI) | Relativ risk (95 % CI) |
| 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; CI = konfidensintervall
n = totalt antal patienter som inkluderats i per protokoll-populationen

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 under mer än 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 de behandlingsgrupper som fick etoricoxib och diklofenak.

Kardiorenila händelser:

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

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

I de enskilda studier som ingick i MEDAL-programmet observerades att den absoluta incidensen behandlingsavbrott oavsett behandlingsgrupp med etoricoxib (60 mg eller 90 mg) var upp till 2,6 % för hypertoni, upp till 1,9 % för ödem och upp till 1,1 % för kongestiv 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 p.g.a. 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 p.g.a. 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. Övre gastrointestinala händelser som ansågs vara komplicerade omfattade perforationer, obstruktioner och komplicerade blödningar; medan övre gastrointestinala händelser som ansågs vara okomplicerade omfattade okomplicerade blödningar och okomplicerade ulcus. En signifikant mindre mängd av övre gastrointestinala händelser sågs med etoricoxib jämfört med diklofenak. Det förelåg ingen signifikant skillnad mellan etoricoxib och diklofenak avseende mängden komplicerade händelser. Vad gäller mängden 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 ingen statistiskt signifikant fördel avseende övre gastrointestinala händelser jämfört med diklofenak.

Andelen bekräftade komplicerade och okomplicerade övre gastrointestinala kliniska händelser (perforationer, ulcus och blödningar) per hundra patientår var 0,67 (95 % konfidensintervall):

0,57 - 0,77) med etoricoxib och 0,97 (95 % konfidensintervall: 0,85 - 1,10) med diklofenak, vilket ger en relativ risk på 0,69 (95 % konfidensintervall: 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 % konfidensintervall: 0,94 - 1,87) jämfört med 2,78 (95 % konfidensintervall: 2,14 - 3,56) händelser per hundra patientår för etoricoxib respektive diklofenak].

Vad gäller andelen bekräftade kliniska nedre gastrointestinala händelser (perforering, obstruktion eller blödning i tunn- eller tjocktarm) 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 p.g.a. leverrelaterade biverkningar. Andelen per hundra patientår var 0,22 för etoricoxib och 1,84 för diklofenak (p-värdet var $< 0,001$ för etoricoxib jämfört med diklofenak). De flesta leverbiverkningarna i MEDAL-programmet var dock icke allvarliga.

Ytterligare säkerhetsdata - trombotiska kardiovaskulära händelser

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

Ytterligare säkerhetsdata - gastrointestinala händelser

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 i magtarmkanalen jämfört med placebo.

Studie avseende njurfunktionen hos äldre

En randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad 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 mmol 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 fastande vuxna sågs den maximala plasmakoncentration (geometriskt medelvärde $C_{\max} = 3,6 \mu\text{g/ml}$) vid steady-state efter cirka 1 timme (T_{\max}). Den geometriska genomsnittliga arean under kurvan ($AUC_{0-24\text{h}}$) 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 av föda, vilket resulterade i en 36-procentig minskning av C_{\max} och en ökning av T_{\max} med 2 timmar. Dessa data anses inte vara kliniskt signifikanta. I kliniska prövningar administrerades etoricoxib utan hänsyn till födointag.

Distribution

Över koncentrationsintervallet 0,05 till 5 µg/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 blod-hjärnbarriären hos råttor.

Metabolism

Etoricoxib metaboliseras i hög grad med < 1 % av dosen återfunnen i urinen i form av modersubstansen. Den huvudsakliga metabolismvägen som bildar 6'-hydroximetylderivatet katalyseras av cytokrom P450-isoenzymen. CYP3A4 tycks bidra till metabolismen av etoricoxib *in vivo*. *In vitro*-studier visar att också CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 och CYP2C19 katalyserar 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 aktivitet, 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 på 25 mg etoricoxib till friska försökspersoner återfanns 70 % av radioaktiviteten i urin och 20 % i faeces; till största delen som metaboliter. Mindre än 2 % återfanns som oförändrat läkemedel.

Elimination av etoricoxib sker närmast uteslutande i metaboliserad form via urinen. Steady-state-koncentrationer av etoricoxib nås inom sju dagar vid administrering av 120 mg en gång dagligen, med ett ackumuleringsratio på cirka 2, motsvarande en ackumuleringshalveringstid på cirka 22 timmar. Plasmaclearance efter en intravenös dos på 25 mg uppskattas till cirka 50 ml/min.

Farmakokinetik för 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 njurinsufficiens och patienter med terminal njursjukdom med hemodialys skilde sig inte signifikant från den hos friska individer. Hemodialys bidrog obetydligt till eliminationen (dialysclearance cirka 50 ml/min) (se avsnitt 4.3 och 4.4).

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

Farmakokinetiken i en farmakokinetisk studie (n = 16) utförd på ungdomar (12 till 17 år) som vägde 40 till 60 kg och gavs 60 mg etoricoxib en gång dagligen samt ungdomar som vägde > 60 kg och gavs 90 mg etoricoxib en gång dagligen, var likvärdig med farmakokinetiken hos vuxna som gavs 90 mg etoricoxib en gång dagligen. Säkerhet och effekt för etoricoxib hos barn har ej utretts (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 tyroida follikulära celladenom vid daglig dosering i cirka två år av doser som var över 2 gånger den dagliga dosen (90 mg) för människa baserat på systemisk exponering. Dessa hepatocellulära och tyroida follikulära celladenom hos råttor anses vara en konsekvens av en råttspecifik mekanism relaterad till hepatisk cytokrom P450-enzyminduktion. Etoricoxib har inte visats orsaka hepatisk CYP3A-enzyminduktion hos människa.

Hos råttor ökade den gastrointestinala toxiciteten av etoricoxib med dos och exponeringstid. I en 14 veckor lång toxicitetsstudie orsakade etoricoxib gastrointestinala sår hos råttor vid doser som gav en högre exponering än den humana terapeutiska dosen. I de 53 och 106 veckor långa toxicitetsstudierna, sågs gastrointestinala sår också vid exponeringar jämförbara med dem 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 på 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 på 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 på cirka två gånger dem i plasma. Exponering av ungar via mjölk från råtthonor som fått etoricoxib under digivning orsakade en minskning av ungarnas kroppsvikt.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tabletkärna:

Vattenfritt kalciumvätefosfat,
mikrokristallin cellulosa,
krosprovidon (typ A),
povidon K25,
magnesiumstearat.

Filmdragering:

Hypromellos,
hydroxiopropylcellulosa,
talk,
medellångkedjiga triglycerider,
titandioxid (E 171).

Filmdrageringen på tablettorna à 30 mg innehåller dessutom mikrokristallin cellulosa, röd järnoxid (E 172) och indigokarmina luminiumlack (E 132).

Filmdrageringen på tablettorna à 60 mg och 120 mg innehåller dessutom indigokarmina luminiumlack (E 132), briljantblått aluminiumlack (E 133), gul järnoxid (E 172) och svart järnoxid (E 172).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

30 mg

OPA/Al/PVC / Al-blisters. Förpackningsstorlekar på 7, 28, 28 x 1 och 98 filmdragerade tabletter.

60 mg

OPA/Al/PVC / Al-blisters. Förpackningsstorlekar på 7, 20, 28, 28 x 1, 50, 98 och 100 filmdragerade tabletter.

90 mg

OPA/Al/PVC / Al-blisters. Förpackningsstorlekar på 7, 7 x 1, 20, 28, 28 x 1, 50, 98 och 100 filmdragerade tabletter.

120 mg

OPA/Al/PVC / Al-blisters. Förpackningsstorlekar på 7, 7 x 1, 14, 20, 28, 28 x 1, 98 och 100 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
D-89079 Ulm
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Etoricoxib ratiopharm 30 mg: 32497
Etoricoxib ratiopharm 60 mg: 32498
Etoricoxib ratiopharm 90 mg: 32499
Etoricoxib ratiopharm 120 mg: 32500

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 11.2.2016
Datum för den senaste förnyelsen: 15.1.2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

21.10.2020