

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

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

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

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

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

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

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Koska etorikoksibiin liittyvät sydän- ja verisuoniriskit saattavat suurentua, kun annosta suurennetaan tai altistuminen pitenee, hoidon tulee kestää mahdollisimman lyhyen aikaa ja hoidossa on käytettävä pienintä tehokasta vuorokausiannosta. Potilaan oireiden lievityksen tarve ja hoitovaste on

uudelleenarvioitava ajoittain, etenkin nivelrikkopotilailla (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.8 ja 5.1).

#### *Nivelrikko*

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

#### *Nivelreuma*

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

#### *Selkärankareuma*

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

#### *Akuutit kiputilat*

Akuuteissa kiputiloissa etorikoksibia on käytettävä vain akuuttien oireiden ajan.

#### *Akuutti kihtiarttriitti*

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

#### *Hammaskirurgisen toimenpiteen jälkeinen kipu*

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

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

Nivelrikkon hoidossa vuorokausiannos ei tulisi olla yli 60 mg.

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

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

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

#### Erityisryhmät

##### *lääkäät potilaat*

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

##### *Potilaat, joilla maksan toiminta on heikentynyt*

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

toimintahäiriö (Child-Pugh -pistemäärä 7-9), annosta 30 mg *kerran vuorokaudessa* ei pidä ylittää missään käyttöaiheessa.

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

*Potilaat, joilla munuaisten toiminta on heikentynyt*

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

*Pediatriset potilaat*

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

Antotapa

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

### **4.3 Vasta-aiheet**

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

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

### *Ruoansulatuskanava*

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

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

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

### *Sydän ja verisuonet*

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

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

Selektiiviset COX 2 -estäjät eivät korvaa asetyylisalisyylihappoa tromboembolisten sydän- ja verisuonitautien profylaksiassa, koska niillä ei ole vaikutusta verihiutaleiden toimintaan. Siksi verihiutaleiden 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 potilaille, joilla on ennestään merkitsevästi heikentynyt munuaistoiminta, sydämen dekompensoitio tai maksakirroosi. Näiden potilaiden munuaistoiminnan seuraamista on harkittava.

### *Nesteretentio, ödeema ja hypertensio*

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

ryhdyttävä asianmukaisiin toimenpiteisiin, mm. lopetettava etorikoksibilääkitys.

Erityisesti suuria annoksia käytettäessä etorikoksibi saattaa aiheuttaa useammin ja vaikeampaa hypertensiota kuin jotkut muut ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet ja selektiiviset COX 2 -estäjät. Sen vuoksi potilaan verenpaine tulee saada hallintaan ennen etorikoksibihoidon aloittamista (ks. kohta 4.3) ja etorikoksibihoidon aikana on kiinnitettävä erityistä huomiota verenpaineen seurantaan. Verenpainetta on seurattava kahden viikon aikana hoidon aloittamisesta sekä ajoittain tämän jälkeen. Jos verenpaine kohoaa merkitsevästi, 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 löydöksiä, tai joilla maksan toimintakokeen tulos on ollut epänormaali, tulee seurata. Jos merkkejä maksan vajaatoiminnasta esiintyy tai jos maksan toimintakokeiden tulokset ovat pysyvästi epänormaaleja (pitoisuudet kolminkertaisia viitearvojen ylärajaan verrattuna), etorikoksibilääkitys tulee lopettaa.

#### *Yleistä*

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

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

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

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

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

Etoricoxib Sandoz -tabletit sisältävät laktoosia ja natriumia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kalvopäällysteinen tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

#### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

##### Farmakodynamiikkaan liittyvät yhteisvaikutukset

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

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

*Asetyylisalisylihapo:* Terveillä koehenkilöillä tehdyssä tutkimuksessa vakaan tilan saavuttanut etorikoksibilääkitys 120 mg kerran vuorokaudessa ei vaikuttanut asetyylisalisylihapon (81 mg kerran vuorokaudessa) trombosyyttejä estävään vaikutukseen. Etorikoksibia voidaan käyttää samaan aikaan kuin pieninä annoksina sydän- ja verisuonitautien profylaksiaan käytettävää asetyylisalisylihapoa. Pienten asetyylisalisylihapoannosten käyttö samanaikaisesti etorikoksibin kanssa saattaa kuitenkin lisätä ruoansulatuskanavan haavaumien ja muiden komplikaatioiden ilmaantuvuutta yksinään käytettyyn etorikoksibiin verrattuna. Sydän- ja verisuonitautien profylaksiaan käytettäviä annoksia suurempien asetyylisalisylihapoannosten tai muiden ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden antamista 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 antaminen samanaikaisesti minkä tahansa ei-steroidaalisen tulehduskipulääkkeen kanssa saattaa voimistaa siklosporiinin tai takrolimuusin munuaistoksista vaikutusta. Munuaistoimintaa tulee seurata käytettäessä samanaikaisesti etorikoksibia ja jompaa kumpaa näistä lääkeaineista.

##### Farmakokinetiikkaan liittyvät yhteisvaikutukset

##### *Etorikoksibin vaikutus muiden lääkeaineiden farmakokinetiikkaan*

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

*Metotreksaatti:* Kahdessa tutkimuksessa annettiin seitsemän vuorokauden ajan 60, 90 tai 120 mg etorikoksibia kerran vuorokaudessa potilaille, joiden nivelreumaa hoidettiin 7,5-20 mg:lla

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

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

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

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

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

*Etorikoksibin vaikutus sulfotransferaasien välityksellä metaboloituihin lääkeaineisiin*

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

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

*In vitro* -tutkimusten perusteella etorikoksibin ei oleteta inhiboivan sytokromi P-450 -isoentsyymejä 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A4. Tutkimuksessa, jossa terveille koehenkilöille annettiin 120 mg etorikoksibia vuorokaudessa, erytromysiini-hengitystesti ei osoittanut muutoksia maksan isoentsyymi 3A4 -aktiivisuudessa.

#### *Muiden lääkeaineiden vaikutukset etorikoksibin farmakokinetiikkaan*

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

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

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

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

*Antasidit*: Antasideilla ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta etorikoksibin farmakokinetiikkaan.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

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

### Imetys

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

### Hedelmällisyys

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

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

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

## **4.8 Haittavaikutukset**



### *Turvallisuusprofiilin yhteenveto*

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

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

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

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

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

### *Haittavaikutustaulukko*

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

**Taulukko 1:**

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Haittavaikutus</b>	<b>Esiintymistiheys*</b>
<b><i>Infektiot</i></b>	kuiva alveoliitti	Yleinen
	gastroenteriitti, ylähengitystieinfektio, virtsatieinfektio	Melko harvinainen
<b><i>Veri ja imukudos</i></b>	anemia (ensisijaisesti liittyneenä ruoansulatuskanavan verenvuotoon), leukopenia, trombositopenia	Melko harvinainen
<b><i>Immuunijärjestelmä</i></b>	yliherkkyys <sup>‡</sup> <sup>β</sup>	Melko harvinainen
	angioödeema/anafylaktiset/anafylaktoidiset reaktiot mukaan lukien sokki <sup>‡</sup>	Harvinainen
<b><i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i></b>	ödeema/nesteretentio	Yleinen

	ruokahalun lisääntyminen tai väheneminen, painon nousu	Melko harvinainen
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	ahdistuneisuus, masennus, tarkkaavaisuuden heikkeneminen, aistiharhat <sup>‡</sup>	Melko harvinainen
	sekavuus <sup>‡</sup> , levottomuus <sup>‡</sup>	Harvinainen
<b>Hermosto</b>	heitehuimaus, päänsärky	Yleinen
	makuhäiriöt, unettomuus, parestesiat/hypestesiat, uneliaisuus	Melko harvinainen
<b>Silmät</b>	näön hämärtyminen, sidekalvotulehdus	Melko harvinainen
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>	tinnitus, huimaus	Melko harvinainen
<b>Sydän</b>	sydämentykytys, rytmihäiriö <sup>‡</sup>	Yleinen
	eteisvärinä, sydämen tiheälyöntisyys <sup>‡</sup> , kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, epäspesifiset EKG-muutokset, angina pectoris <sup>‡</sup> , sydäninfarkti <sup>§</sup>	Melko harvinainen
<b>Verisuonisto</b>	kohonnut verenpaine	Yleinen
	punastuminen, aivoinfarkti <sup>§</sup> , TIA-kohtaus, hypertensiivinen kriisi <sup>‡</sup> , verisuonitulehdus <sup>‡</sup>	Melko harvinainen
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	bronkospasmi <sup>‡</sup>	Yleinen
	yskä, hengenahdistus, nenäverenvuoto	Melko harvinainen
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	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 <sup>‡</sup>	Melko harvinainen
<b>Maksa ja sappi</b>	ALAT-arvon nousu, ASAT-arvon nousu	Yleinen
	hepatiitti <sup>‡</sup>	Harvinainen
	maksan vajaatoiminta <sup>‡</sup> , keltaisuus <sup>‡</sup>	Harvinainen <sup>†</sup>
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>	mustelmat	Yleinen
	kasvojen turvotus, kutina, ihottuma, punoitus <sup>‡</sup> , nokkosihottuma <sup>‡</sup>	Melko harvinainen
	Stevens-Johnsonin syndrooma <sup>‡</sup> , toksinen epidermaalinen nekrolyysi <sup>‡</sup> , toistopunoittuma <sup>‡</sup>	Harvinainen <sup>†</sup>
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	lihaskrampit tai -spasmit, tuki- ja liikuntaelimistön kipu tai jäykkyys	Melko harvinainen
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>	proteinuria, kohonnut seerumin kreatiniini, munuaisten vajaatoiminta/munuaisten toimintahäiriöt <sup>‡</sup> (ks. kohta 4.4)	Melko harvinainen

<b><i>Yleisireet ja antopaikassa todettavat haitat</i></b>	voimattomuus/väsymys, nuhakuumeen kaltainen tauti	Yleinen
	rintakipu	Melko harvinainen
<b><i>Tutkimukset</i></b>	veren ureatyyppiä nouseminen, kreatiinifosfokinaasipitoisuuden nousu, hyperkalemia, uraattiarvon nousu	Melko harvinainen
	veren natriumpitoisuuden pieneneminen	Harvinainen
<p>* Esiintymistiheys: Määritelty jokaiselle haittavaikutukselle kliinisten tutkimusten tietokannassa raportoitujen tapausten määrän perusteella. Hyvin yleinen (<math>\geq 1/10</math>), Yleinen (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>), Melko harvinainen (<math>\geq 1/1000</math>, <math>&lt; 1/100</math>), Harvinainen (<math>\geq 1/10\ 000</math>, <math>&lt; 1/1000</math>), Hyvin harvinainen (<math>&lt; 1/10\ 000</math>).</p> <p>‡ Tämä haittavaikutus havaittiin lääkkeen markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa. Sen raportoitu esiintymistiheys on arvioitu kliinisten tutkimusten käyttöaiheen ja hyväksytyyn annokseen mukaan yhdistetyissä tuloksissa havaitun suurimman esiintymistiheyden perusteella.</p> <p>† Esiintymistiheys "Harvinainen" määriteltiin valmisteyhteenvetoja koskevan ohjeen (tark. 2, syyskuu 2009) mukaisesti. Perusteena käytettiin faasin III tutkimusten annoksen ja käyttöaiheen mukaan yhdistettyjen tuloksien analyysistä saatua arvioitua 95 % luottamusvälin ylärajaa 0 tapaukselle. Yhdistettyjen tuloksien analyysissä etorikoksibilla hoidettujen tutkimushenkilöiden lukumäärä (n) oli 15 470.</p> <p>β Yliherkkyys kattaa termit "allergia", "lääkeaineallergia", "lääkeaineyliherkkyys", "yliherkkyys", "tarkemmin määrittämätön yliherkkyys", "yliherkkyysreaktio" ja "epäspesifinen allergia".</p> <p>§ Pitkäkestoisten plasebo- ja aktiivivaikekontrolloitujen kliinisten tutkimusten analyysien perusteella, selektiivisiin COX 2 -estäjiin liittyy lisääntynyt vakavien tromboottisten valtimotapahtumien, mukaan lukien sydän- ja aivoinfarktin vaara. Tämänhetkisten tutkimustietojen mukaan tällaisten haittavaikutusten absoluuttisen riskin lisääntyminen ei todennäköisesti ole yli 1 %/vuosi (melko harvinainen).</p>		

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

#### 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](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa etorikoksibin antaminen enimmillään 500 mg:n kerta-annoksina ja 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. Yleisimmät todetut haittavaikutukset olivat yhdenmukaisia etorikoksibin turvallisuusprofiilin kanssa (esim. ruoansulatuskanavan haitat, sydän- ja munuaishaitat).

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

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

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

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

#### Vaikutusmekanismi

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

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

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

#### Kliininen teho ja turvallisuus

##### Teho

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

Nivelreumaa sairastavilla potilailla sekä 60 mg että 90 mg etorikoksibia kerran vuorokaudessa lievensivät merkitsevästi kipuja ja tulehdusta ja paransivat merkitsevästi liikkumiskykyä. Tutkimuksissa, joissa arvioitiin 60 mg:n ja 90 mg:n annoksia, nämä myönteiset vaikutukset säilyivät 12 viikon pituisten hoitopaksojen 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 kihtikohtaus, 120 mg etorikoksibia kerran vuorokaudessa kahdeksan vuorokauden ajan lievensi keskivaikeaa ja erittäin kovaa nivelkipua sekä tulehdusta yhtä tehokkaasti kuin 50 mg indometasiinia kolmesti vuorokaudessa. Kivun lieveneminen alkoi jo neljä tuntia hoidon aloittamisesta.

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

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

### Turvallisuus

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

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

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

EDGE- ja EDGE II -tutkimuksissa verrattiin etorikoksibin ja diklofenaakin siedettävyyttä ruoansulatuskanavassa. EDGE-tutkimuksessa oli mukana 7111 nivelrikkopotilasta, jotka saivat etorikoksibia 90 mg/vrk (1,5-kertainen annos 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 4086 nivelreumapotilasta, jotka saivat etorikoksibia 90 mg/vrk tai diklofenaakkia 150 mg/vrk keskimäärin 19,2 kuukauden ajan (enintään 33,1 kuukautta, mediaani 24 kuukautta).

Yhdistettyihin tietoihin perustuva MEDAL-ohjelma käsitti 34 701 nivelrikkoa tai nivelreumaa sairastavaa potilasta, jotka saivat hoitoa keskimäärin 17,9 kuukauden ajan (enintään 42,3 kuukautta,

mediaani 16,3 kuukautta). Heistä noin 12 800 potilasta sai hoitoa yli 24 kuukauden ajan. Ohjelmaan mukaan otetuilla potilailla oli eri tyyppisiä kardiovaskulaarisia ja ruoansulatuskanavan riskitekijöitä lähtötilanteessa. Potilaat, joilla oli hiljattain ollut sydäninfarkti tai joille oli tehty sepelvaltimon ohitusleikkaus tai pallolaajennus tutkimukseen ottoa edeltäneiden 6 kuukauden aikana, suljettiin pois. Mahalaukun limakalvoa suojaavan lääkityksen ja pienten asetyylisalisyylihapponosten käyttö oli tutkimuksissa sallittua.

**Yleinen turvallisuus:**

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

**Kardiovaskulaariseen turvallisuuteen liittyvät tulokset:**

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

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

	<b>Etorikoksibi (n = 16 819) 25 836 potilasvuotta</b>	<b>Diklofenaakki (n = 16 483) 24 766 potilasvuotta</b>	<b>Hoitojen vertailu</b>
	<b>Ilmaantuvuus<sup>†</sup> (95 % CI)</b>	<b>Ilmaantuvuus<sup>†</sup> (95 % CI)</b>	<b>Suhteellinen riski (95 % CI)</b>
<b>Vahvistetut vakavat tromboottiset kardiovaskulaariset haittatapahtumat</b>			
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)
<b>Vahvistetut sydäntapahtumat</b>			
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)
<b>Vahvistetut aivoverenkierron tapahtumat</b>			
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)
<b>Vahvistetut perifeerisen verenkierron tapahtumat</b>			
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)
<sup>†</sup> 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 keskeyttämisiä ja vakavia tapahtumia) esiintyi etorikoksibia 60 mg/vrk saaneilla potilailla yhtä yleisesti kuin diklofenaakkia 150 mg/vrk saaneilla, mutta etorikoksibia 90 mg/vrk saaneilla potilailla nämä tapahtumat olivat yleisempiä kuin diklofenaakkia 150 mg/vrk saaneilla (ero oli tilastollisesti 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. Ödeemaan liittyneistä haittatapahtumista johtuneita hoidon keskeyttämisiä 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 % ödeeman vuoksi ja korkeintaan 1,1 % sydämen kongestiivisen vajaatoiminnan vuoksi. Keskeyttämisiä oli enemmän etorikoksibiannoksella 90 mg kuin annoksella 60 mg.

Siedettävyyden ruoansulatuskanavassa MEDAL-ohjelmassa:

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

Turvallisuus ruoansulatuskanavassa MEDAL-ohjelmassa:

Ylemmän ruoansulatuskanavan tapahtumiksi määriteltiin perforaatio, haavauma ja verenvuoto. Komplisoituneiksi ylemmän ruoansulatuskanavan tapahtumiksi määriteltiin perforaatiot, obstruktiot ja komplisoitunut verenvuoto ja komplisoitumattomiksi tapahtumiksi komplisoitumattomat verenvuodot

ja komplisoitumattomat haavaumat. Ylemmän ruoansulatuskanavan tapahtumien kokonaismäärä oli merkitsevästi pienempi etorikoksibiryhmässä kuin diklofenaakkiryhmässä. Komplisoituneiden tapahtumien määrässä ei ollut merkitsevää eroa etorikoksibin ja diklofenaakin välillä. Ylemmän ruoansulatuskanavan vuototapahtumien (sekä komplisoituiden että komplisoitumattomien) määrässä ei ollut merkitsevää eroa etorikoksibin ja diklofenaakin välillä. Etorikoksibin hyöty ylemmän ruoansulatuskanavan kannalta diklofenaakkiin verrattuna ei ollut tilastollisesti merkitsevä potilailla, jotka käyttivät samanaikaisesti pientä asetyylisalisylihapoannosta (noin 33 % potilaista).

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

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

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

Maksaan kohdistuvat vaikutukset MEDAL-ohjelmassa:

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

#### Muut turvallisuustiedot – ruoansulatuskanavan tapahtumat

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



### Munuaisten toimintaa koskeva tutkimus – iäkkäät potilaat

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

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

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

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

Ruoalla (runsasrasvainen ateria) ei ollut vaikutusta etorikoksibin imeytyvään osaan 120 mg:n annoksesta. Ruoka vaikutti etorikoksibin imeytymisnopeuteen:  $C_{\max}$ -arvo pieneni 36 % ja  $T_{\max}$  pitenei 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 ( $V_{\text{dss}}$ ) on noin 120 l.

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

### Biotransformaatio

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

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

### Eliminaatio

Kun terveille koehenkilöille annettiin laskimoon 25 mg radioaktiivisesti merkittyä etorikoksibia, 70 %

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

#### Erityisryhmät

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

*Sukupuoli:* Etorikoksibin farmakokinetiikka on samankaltainen miehillä ja naisilla.

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

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

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

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

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Prekliinisissä tutkimuksissa etorikoksibi ei ole osoittautunut genotoksiseksi. Etorikoksibilla ei ollut karsinogeenista vaikutusta hiiriin. Rotille kehittyi hepatosellulaarisia ja kilpirauhasen follikkelisolujen adenomia, kun niille annettiin etorikoksibia noin kahden vuoden ajan vuorokausiannoksena, joka oli yli kaksinkertainen ihmisen vuorokausiannoksen (90 mg) aikaansaamaan systeemiseen altistukseen verrattuna. Näiden rotilla havaittujen hepatosellulaaristen ja kilpirauhasen follikkelisolujen adenomien katsotaan johtuvan rotalle ominaisesta maksan sytokromi P-450 –entsyymien indusoitumisesta. Etorikoksibin ei ole todettu indusoivan ihmisen maksan sytokromi 3A -isoentsyymejä.

Rotilla etorikoksibin aiheuttama ruoansulatuskanavaan kohdistuva toksisuus lisääntyi annoksen kasvaessa ja altistuksen pidentyessä. Neljätoista viikkoa kestäneessä toksisuustutkimuksessa etorikoksibi aiheutti ruoansulatuskanavan haavaumia rotille annoksilla, joiden aikaansaama altistus oli

suurempi kuin ihmisen terapeuttisen annoksen aikaansaama altistus. Myös 53- ja 106-viikkoisissa toksisuustutkimuksissa havaittiin ruoansulatuskanavan haavaumia etorikoksibialtistuksilla, jotka olivat verrattavissa ihmisellä terapeuttisella annoksella aiheutettuun altistukseen. Koirilla suuri etorikoksibialtistus aiheutti poikkeavuuksia munuaisissa ja ruoansulatuskanavassa.

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

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

*Tabletin ydin:*

Vedetön kalsiumvetyfosfaatti

Mikrokiteinen selluloosa

Povidoni K29-32

Magnesiumstearaatti

Kroskarmelloosinatrium

*Tabletin päällyste:*

Hypromelloosi

Laktoosimonohydraatti

Titaanidioksidi (E171)

Triasetiini

30 mg:n, 60 mg:n ja 120 mg:n tabletit sisältävät lisäksi: indigokarmiinilakkaa (E132) ja keltaista rautaoksidia (E172)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Kalvopäällysteiset tabletit on pakattu OPA/Alumiini/PVC/Alumiini-läpipainopakkausiiin tai HDPE-tablettipurkkeihin, jossa on lapsiturvallinen kuivatusainetta sisältävä (silikageeli) polypropyleenikierrekorkki.

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

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

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18.05.2015  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 15.03.2020

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

08.02.2021

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

### Hjälpämne med känd effekt

30 mg: Varje filmdragerad tablett innehåller 0,53 mg laktos (som laktos monohydrat)  
60 mg: Varje filmdragerad tablett innehåller 1,06 mg laktos (som laktos monohydrat)  
90 mg: Varje filmdragerad tablett innehåller 1,60 mg laktos (som laktos monohydrat)  
120 mg: Varje filmdragerad tablett innehåller 2,13 mg laktos (som laktos monohydrat)

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

30 mg: Blågröna, runda, bikonvexa, filmdragerade tabletter med diameter på 5,0 mm.  
60 mg: Mörkgröna, runda, bikonvexa, filmdragerade tabletter med diameter på 6,5 mm.  
90 mg: Vita, runda, bikonvexa, filmdragerade tabletter med diameter på 7,5 mm.  
120 mg: Ljusgröna, runda, bikonvexa, filmdragerade tabletter med diameter på 8,5 mm.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

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

Beslut om att förskriva en selektiv COX-2-hämmare ska baseras på en individuell bedömning av patientens samtliga riskfaktorer (se avsnitt 4.3 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 om 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 Sandoz under den tre dagar långa behandlingsperioden.

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

Dosen vid artros bör ej överstiga 60 mg dagligen.

Dosen vid reumatoid artrit och ankyloserande spondylit bör ej överstiga 90 mg dagligen.

Dosen vid akut gikt bör ej överstiga 120 mg dagligen, begränsat till maximalt 8 dagars behandling.

Dosen vid postoperativ akut kirurgisk tandsmärta bör ej överstiga 90 mg dagligen, begränsat till maximalt 3 dagar.

### Särskilda patientgrupper

#### *Äldre patienter*

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

#### *Patienter med nedsatt leverfunktion*

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

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

#### *Patienter med nedsatt njurfunktion*

Dosjustering är inte nödvändig hos patienter med kreatininclearance  $\geq 30$  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).

#### *Pediatrik population*

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

#### Administreringssätt

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

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller något av hjälpämnen 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, angioödem, 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  $\geq 10$ ).
- Uppskattat renalt kreatininclearance  $< 30$  ml/min.
- Barn och ungdomar under 16 år.
- Inflammatorisk tarmsjukdom.
- Kronisk hjärtsvikt (NYHA II-IV).
- Patienter med hypertoni vars blodtryck konstant ligger över 140/90 mmHg och som ej är adekvat kontrollerat.
- Etablerad ischaemisk hjärtsjukdom, perifer kärlsjukdom och/eller cerebrovaskulär sjukdom.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### *Gastrointestinala effekter*

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

Försiktighet bör iakttas vid behandling av patienter som löper stor risk att utveckla gastrointestinala komplikationer med NSAID: äldre patienter, patienter som samtidigt använder någon annan NSAID eller

acetylsalicylsyra, och patienter med gastrointestinala sjukdomar såsom ulcerationer och gastrointestinala blödningar i anamnesen.

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

#### *Kardiovaskulära effekter*

Kliniska studier antyder att läkemedelsklassen selektiva COX-2-hämmare kan förknippas med en risk för trombotiska händelser (framför allt hjärtinfarkt och stroke), jämfört med placebo och vissa NSAID. Då de kardiovaskulära riskerna med etoricoxib kan öka med dos och behandlingstid, bör kortast möjliga behandlingstid samt den lägsta effektiva dagliga dosen användas. Patientens behov av symtomatisk lindring samt 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 trombocytagerationshämmande effekt. Trombocytagerationshämmande behandling skall därför inte avbrytas (se avsnitt 4.5 och 5.1).

#### *Renala effekter*

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

#### *Vätskeretention, ödem och hypertoni*

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

Etoricoxib kan, 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 behandling med etoricoxib (se avsnitt 4.3) och övervakas särskilt noggrant under behandlingstiden. Blodtrycket bör kontrolleras inom två veckor efter påbörjad behandling och regelbundet därefter. Om en betydande ökning av blodtrycket sker bör alternativ behandling övervägas.

#### *Hepatiska effekter*

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



Patienter med 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) uppmäts bör etoricoxib utsättas.

#### *Allmänt*

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

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

Allvarliga hudreaktioner, i vissa fall med fatal utgång, inklusive exfoliativ dermatit, Steven-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys har rapporterats i mycket sällsynta fall i samband med användning av NSAID och vissa selektiva COX-2 hämmare under uppföljning efter lansering (se avsnitt 4.8). Risken för dessa reaktioner förefaller vara störst i början av behandlingen. Reaktionerna debuterar i de flesta fall under den första behandlingsmånaden. Allvarliga överkänslighetsreaktioner (såsom anafylaxi och angioödem) har rapporterats hos patienter som fått etoricoxib (se avsnitt 4.8). Vissa selektiva COX-2 hämmare har förknippats med en ökad risk för hudreaktioner hos patienter med läkemedelsinducerad allergi i anamnesen. Behandling med etoricoxib bör avbrytas vid första tecken på uppkomst av hudutslag, slemhinneskada eller något annat tecken på överkänslighet. Etoricoxib kan maskera feber och andra tecken på inflammation.

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

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

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

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per filmdragerad tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### Farmakodynamiska interaktioner

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

*Diuretika, ACE-hämmare och angiotensin II-receptor 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-receptor antagonist och medel som hämmar cyklooxygenas orsaka ytterligare försämring av njurfunktionen, möjligen även akut njursvikt, som vanligtvis är reversibel. Dessa interaktioner bör övervägas hos patienter som tar etoricoxib samtidigt med ACE-hämmare eller angiotensin II-receptor antagonist.

Kombinationen ska därför ges med försiktighet, särskilt till äldre. Patienten ska vara väl hydrerad och monitorering av njurfunktionen efter insättning av samtidig behandling, samt regelbundet därefter, bör övervägas.

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

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

### Farmakokinetiska interaktioner

#### *Effekten av etoricoxib på farmakokinetiken för andra läkemedel*

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

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

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

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

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

*Digoxin:* 120 mg etoricoxib administrerat till friska frivilliga en gång dagligen i 10 dagar förändrade inte steady state AUC<sub>0-24h</sub> i plasma för digoxin eller den renala eliminationen av digoxin. En liten ökning av digoxin C<sub>max</sub> 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 serumkoncentrationer av etinylöstradiol. Då kunskap om effekterna av multipla sulfotransferaser i dagsläget är begränsade och de kliniska konsekvenserna för många läkemedel fortfarande undersöks, kan det vara klokt att iaktta försiktighet när etoricoxib administreras samtidigt med andra läkemedel som primärt metaboliseras av humana sulfotransferaser (t.ex. peroralt salbutamol och minoxidil).

*Effekt av etoricoxib på läkemedel som metaboliseras av CYP-isoenzymer*

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

*Effekter av andra läkemedel på farmakokinetiken för etoricoxib*

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

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

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

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

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

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Graviditet

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

### Amning

Det är okänt om etoricoxib utsöndras i 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**

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 9295 individer, inklusive 6757 patienter med artros, RA, kronisk ländryggsmärta eller ankyloserande spondylit (cirka 600 patienter med artros eller RA behandlades i ett år eller mer).

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

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

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

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

### *Biverkningstabell*

Följande biverkningar har rapporterats med en högre incidens än placebo i kliniska prövningar med patienter med artros, RA, kronisk ländryggsmärta eller ankyloserande spondylit, behandlade med 30 mg, 60 mg eller 90 mg upp till den rekommenderade dosen i upp till 12 veckor, i studierna som ingår i MEDAL-programmet i upp till 3½ år, i korttidsstudier vid akut smärta i upp till 7 dagar eller efter marknadsintroduktion (se Tabell 1).

**Tabell 1:**

<b>Klassificering av organsystem</b>	<b>Biverkningar</b>	<b>Frekvenskategori*</b>
<b><i>Infektioner och infestationer</i></b>	alveolar osteit	Vanliga
	gastroenterit, övre luftvägsinfektion, urinvägsinfektion	Mindre vanliga
<b><i>Blodet och lymfsystemet</i></b>	anemi (främst associerad med gastrointestinal blödning), leukopeni, trombocytopeni	Mindre vanliga
<b><i>Immunsystemet</i></b>	överkänslighet <sup>‡β</sup>	Mindre vanliga

Klassificering av organsystem	Biverkningar	Frekvenskategori*
	angioödem/anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner inklusive chock <sup>‡</sup>	Sällsynta
<b>Metabolism och nutrition</b>	ödem/vätskeretention	Vanliga
	aptitökning eller -minskning, viktökning	Mindre vanliga
<b>Psykiska störningar</b>	ångest, depression, nedsatt mental skärpa, hallucinationer <sup>‡</sup>	Mindre vanliga
	förvirring <sup>‡</sup> , rastlöshet <sup>‡</sup>	Sällsynta
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	yrsel, huvudvärk	Vanliga
	förändring av smakkänsla, insomnia, parestesi/hypestesi, somnolens	Mindre vanliga
<b>Ögon</b>	dimsyn, konjunktivit	Mindre vanliga
<b>Öron och balansorgan</b>	tinnitus, vertigo	Mindre vanliga
<b>Hjärtat</b>	palpitationer, arytm <sup>‡</sup>	Vanliga
	förmaksflimmer, takykardi <sup>‡</sup> , kronisk hjärtsvikt, ospecifika EKG-förändringar, angina pectoris <sup>‡</sup> , hjärtinfarkt <sup>§</sup>	Mindre vanliga
<b>Blodkärl</b>	hypertoni	Vanliga
	vallning, cerebrovaskulär händelse <sup>§</sup> , transitorisk ischemisk attack, hypertensiv kris <sup>‡</sup> , vaskulit <sup>‡</sup>	Mindre vanliga
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	bronkospasm <sup>‡</sup>	Vanliga
	hosta, dyspné, näsblödning	Mindre vanliga
<b>Magtarmkanalen</b>	buksmärta	Mycket vanliga
	förstoppning, flatulens, gastrit, halsbränna/sura uppstötningar, diarré, dyspepsi/epigastrisk obehagskänsla, illamående, kräkningar, esofagit, munsår	Vanliga
	bukspänning, förändrat tarmrörelsemönster, muntorrhet, gastroduodenalt sår, peptiskt sår inklusive gastrointestinal perforation och blödning, colon irritabile, pankreatit <sup>‡</sup>	Mindre vanliga
<b>Lever och gallvägar</b>	förhöjt ALAT, förhöjt ASAT	Vanliga
	hepatit <sup>‡</sup>	Sällsynta
	leversvikt <sup>‡</sup> , gulsot <sup>‡</sup>	Sällsynta <sup>†</sup>
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	ekkymos	Vanliga
	ansiktsödem, pruritus, utslag, erytem <sup>‡</sup> , urtikaria <sup>‡</sup>	Mindre vanliga
	Stevens-Johnsons syndrom <sup>‡</sup> , toxisk epidermal nekrolys <sup>‡</sup> , fixt läkemedelsutslag <sup>‡</sup>	Sällsynta <sup>†</sup>

Klassificering av organsystem	Biverkningar	Frekvenskategori*
<i>Muskuloskeletal systemet och bindväv</i>	muskelkramp/spasm, muskuloskeletal smärta/stelhet	Mindre vanliga
<i>Njurar och urinvägar</i>	proteinuri, förhöjt serumkreatinin, njurinsufficiens inklusive njursvikt <sup>‡</sup> (se avsnitt 4.4)	Mindre vanliga
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	asteni/trötthet, influensaliknande symtom	Vanliga
	bröstmärta	Mindre vanliga
<i>Undersökningar</i>	förhöjt urea i blodet, förhöjt kreatinfosfokinas, hyperkalemi, förhöjd urinsyra	Mindre vanliga
	sänkt natrium i blodet	Sällsynta

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

<sup>‡</sup>Denna biverkning har identifierats under marknadsföringen. Den rapporterade frekvensen har beräknats baserat på den högsta frekvens som observerats för kliniska data polade för indikation och godkänd dos.

<sup>†</sup>Frekvenskategorin ”Sällsynta” har definierats enligt guiden för Produktresumé (SmPC) (rev. 2, sept 2009) på grundval av en uppskattning av den övre gränsen av det 95% konfidensintervallet för 0 händelser med tanke på antalet försökspersoner behandlade med ETORICOXIB SANDOZ i analysen av Fas III data polade för dos och indikation (n=15 470).

<sup>β</sup>Överkänslighet inkluderar termerna ”allergi”, ”läkemedelsallergi”, ”läkemedelsöverkänslighet”, ”överkänslighet”, ”överkänslighet NOS”, ”överkänslighetsreaktion” och ”ospecifik allergi”.

<sup>§</sup> I analyser av placebokontrollerade- och aktivt kontrollerade kliniska långtidsstudier har selektiva COX-2 hämmare förknippats med en ökad risk för allvarliga arteriella trombotiska händelser, inklusive hjärtinfarkt och stroke. Den absoluta riskökningen för sådana händelser överstiger troligen inte 1% per år enligt tillgängliga data (mindre vanlig).

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

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

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

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

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

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

#### Verkningsmekanism

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

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

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

#### Klinisk effekt och säkerhet

##### Effekt

Hos patienter med artros gav 60 mg etoricoxib en gång dagligen signifikanta förbättringar av smärta och patientutvärderingar av sjukdomsstatus. Dessa positiva effekter sågs så tidigt som vid andra behandlingsdagen och varade i upp till 52 veckor. Studier med etoricoxib 30 mg en gång dagligen visade en överlägsen effekt jämfört med placebo under en 12 veckor lång behandlingsperiod (liknande utvärderingar som vid ovanstående studier användes). I en flerdosstudie visade etoricoxib 60 mg signifikant större förbättring jämfört med 30 mg vad gäller alla primära endpoints under 6 veckors behandling. Dosen om 30 mg har ej studerats hos patienter med handartros.

Hos patienter med reumatoid artrit (RA), gav både 60 mg och 90 mg etoricoxib en gång dagligen signifikant lindring av smärta och inflammation samt förbättrad rörlighet. I studier som utvärderade doserna 60 mg och 90 mg kvarstod dessa effekter under den 12 veckor långa behandlingsperioden.

I en studie som jämförde 60 mg dosen med 90 mg dosen av etoricoxib var både 60 mg en gång dagligen och 90 mg en gång dagligen mer effektiva än placebo. 90 mg-dosen var bättre än 60 mg-dosen enligt Patient Global

Assessment of Pain (0-100 mm visuell analogskala för uppskattning av smärta) med en genomsnittlig förbättring på -2,71 mm (95% konfidensintervall: -4,98 mm, -0,45 mm).

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

Hos patienter med ankyloserande spondylit gav etoricoxib 90 mg en gång dagligen signifikanta förbättringar vad gäller ryggsmärta, inflammation, stelhet och funktion. Den kliniska fördelen av etoricoxib sågs redan under andra dagen efter påbörjad behandling och bibehölls under behandlingsperioden om 52 veckor. I en annan studie jämfördes dosen 60 mg med dosen 90 mg, etoricoxib 60 mg dagligen och 90 mg dagligen visade motsvarande effekt jämfört mot naproxen 1000 mg dagligen. Bland de som inte fick ett tillräckligt svar på 60 mg dagligen i 6 veckor medförde dosökning till 90 mg dagligen en förbättring i bedömningen av ryggsmärta (0–100 mm visuell analogskala för uppskattning av smärta) jämfört med de som kvarstod på 60 mg dagligen, med en genomsnittlig förbättring på -2,70 mm (95 % konfidensintervall: -4,88 mm, -0,52 mm).

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

### Säkerhet

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

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

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

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

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



### Sammantagen säkerhet:

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

### Kardiovaskulära säkerhetsresultat:

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

<b>Tabell 2: Frekvenser av säkerställda trombotiska kardiovaskulära händelser (sammantaget MEDAL-program)</b>			
	<b>Etoricoxib (N=16819) 25836 Patientår</b>	<b>Diklofenak (N=16483) 24766 Patientår</b>	<b>Jämförelse mellan behandlingarna</b>
	<b>Frekvens<sup>†</sup> (95 % KI)</b>	<b>Frekvens<sup>†</sup> (95 % KI)</b>	<b>Relativ risk (95 % KI)</b>
<b>Säkerställda allvarliga trombotiska kardiovaskulära händelser</b>			
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)
<b>Säkerställda hjärthändelser</b>			
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)
<b>Säkerställda cerebrovaskulära händelser</b>			
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)
<b>Säkerställda perifera vaskulära händelser</b>			
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)
<sup>†</sup> Händelser per 100 patientår; KI=konfidensintervall N=totalt antal patienter som inkluderats per protokoll population;			
Per protokoll: alla händelser under behandling i studien eller inom 14 dagar efter utsättning (utom patienter som tog < 75 % av studieläkemedlet eller tog NSAID som inte ingick i studien > 10 % av tiden).			
Intent to treat: alla säkerställda händelser fram till slutet av studien (även patienter som kan ha fått icke-studierelaterad behandling efter utsättning av studieläkemedel).			
Totalt antal randomiserade patienter; n=17412 för etoricoxib och 17289 för diklofenak.			

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

#### Kardiorenala händelser:

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

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

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

#### Resultat från MEDAL-programmet avseende gastrointestinal tolerabilitet:

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

#### Resultat från MEDAL-programmet avseende gastrointestinal säkerhet:

Generellt definieras övre gastrointestinala händelser som perforationer, ulcus och blödningar. Andelen övre gastrointestinala händelser som ansågs vara komplicerade omfattade perforationer, obstruktioner och komplicerade blödningar; andelen övre gastrointestinala händelser som ansågs vara okomplicerade omfattade okomplicerade blödningar och ulcus.

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

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

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

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

Resultat från MEDAL-programmet avseende leverpåverkan:

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

#### Ytterligare trombotiska kardiovaskulära säkerhetsdata

I kliniska studier, exklusive studier i MEDAL-programmet, behandlades cirka 3100 patienter med etoricoxib  $\geq 60$  mg dagligen i 12 veckor eller längre. Det förelåg ingen märkbar skillnad i andelen bekräftade allvarliga trombotiska kardiovaskulära händelser mellan patienter som behandlats med etoricoxib  $\geq 60$  mg, placebo eller icke-naproxen NSAIDs. Andelen av dessa händelser var dock högre hos patienter som behandlades med etoricoxib jämfört med de som behandlades med naproxen 500 mg två gånger dagligen. Skillnaden i trombocyttaggregationshämmande verkan mellan vissa COX-1 hämmande NSAID och selektiva COX-2 hämmare kan vara av klinisk betydelse för patienter med risk för tromboemboliska händelser. Selektiva COX-2 hämmare minskar bildningen av systemiskt (och därmed möjligtvis endoteliskt) prostacyclin utan att påverka tromboxan i trombocyter. Den kliniska relevansen av dessa fynd har inte fastställts.

#### Ytterligare gastrointestinala säkerhetsdata

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

#### Studie avseende njurfunktionen hos äldre

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

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

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

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

### Distribution

Över koncentrationsintervallet 0,05 till 5 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 blodhjärnbarriären hos råttor.

### Metabolism

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

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

### Elimination

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

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

### Särskilda patientgrupper

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

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

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

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

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

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I prekliniska studier har det visats att etoricoxib inte var genotoxiskt. Etoricoxib var inte karcinogent i möss. Råttor utvecklade hepatocellulära och tyroida follikulära celladenom vid daglig dosering i cirka två år av > 2 gånger den dagliga dosen (90 mg) för människa baserat på systemisk exponering. Hepatocellulära och tyroida follikulära celladenom hos råttor anses vara en konsekvens av en råttspecifik mekanism relaterad till hepatisk CYP-enzyminduktion. Etoricoxib har inte visats orsaka hepatisk CYP3A-enzyminduktion hos människa.

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

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

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

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

*Kärna:*

Vattenfritt kalciumvätefosfat

Mikrokristallin cellulosa

Povidon K29-32

Magnesiumstearat

Kroskarmellosnatrium

*Tablettdragering:*

Hypromellos

Laktosmonohydrat

Titandioxid (E171)

Triacetin

Tabletterna à 30, 60 och 120 mg innehåller även indigokarmin (E132) och gul järnoxid (E172).

### 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda anvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

De filmdragerade tablettorna är förpackade i OPA/Aluminium/PVC/aluminiumblister eller HDPE-burkar med barnskyddande skruvlock av polypropen innehållande torkmedel (silica gel).

Förpackningsstorlekar: 5, 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 18.05.2015  
Datum för den senaste förnyelsen: 15.03.2020

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

08.02.2021