

5. marts 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Etoricoxib "Krka", filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

30021

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Etoricoxib "Krka"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 30 mg, 60 mg, 90 mg eller 120 mg etoricoxib.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

Etoricoxib "Krka" 30 mg filmovertrukne tabletter: Hvide til næsten hvide, runde (diameter: 6 mm), svagt bikonvekse, filmovertrukne tabletter med skrå kanter.

Etoricoxib "Krka" 60 mg filmovertrukne tabletter: Svagt gulbrune, runde (diameter: 8 mm), bikonvekse, filmovertrukne tabletter med skrå kanter, mærket med “60” på den ene side af tabletten.

Etoricoxib "Krka" 90 mg filmovertrukne tabletter: Lyserøde, runde (diameter: 9 mm), bikonvekse, filmovertrukne tabletter med skrå kanter, mærket med “90” på den ene side af tabletten.

Etoricoxib "Krka" 120 mg filmovertrukne tabletter: Rødbrunlige, runde (diameter: 10 mm), svagt bikonvekse, filmovertrukne tabletter med skrå kanter og delekærv på den ene side af tabletten. Formålet med delekærven er ikke at kunne brække tabletten over.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Etoricoxib "Krka" er indiceret til voksne og unge i alderen 16 år og derover til symptomlindring af osteoarthrose (OA), rheumatoid arthritis (RA), ankylosis spondylitis samt ved smerter og tegn på inflammation i forbindelse med akut arthritis urica.

Etoricoxib "Krka" er indiceret til voksne og unge i alderen 16 år og derover til korttidsbehandling af moderate smerter i forbindelse med tandoperation.

Beslutningen om at ordinere en selektiv COX-2 hæmmer bør baseres på en vurdering af den samlede risiko for den enkelte patient (se pkt. 4.3 og 4.4).

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Da den kardiovaskulære risiko ved anvendelse af etoricoxib kan øges med dosis og behandlingsvarighed, bør den kortest mulige behandlingstid og den laveste effektive daglige dosis anvendes. Patientens behov for symptomlindring samt behandlingsrespons bør genovervejes med jævne mellemrum, især hos patienter med osteoarthrose (se pkt. 4.3, 4.4, 4.8 og 5.1).

*Osteoarthrose*

Den anbefalede dosis er 30 mg én gang daglig. Hos nogle patienter med utilstrækkelig symptomlindring kan en dosisøgning til 60 mg én gang daglig øge effekten. Såfremt der ikke ses en øget terapeutisk effekt, bør andre terapeutiske muligheder overvejes.

*Rheumatoid arthritis*

Den anbefalede dosis er 60 mg én gang daglig. Hos nogle patienter med utilstrækkelig symptomlindring kan en dosisøgning til 90 mg én gang daglig øge virkningen. Når patienten er klinisk stabil, kan det være passende at reducere dosis til 60 mg én gang daglig. Såfremt der ikke ses en øget terapeutisk effekt, bør andre terapeutiske muligheder overvejes.

*Ankyloserende spondylitis*

Den anbefalede dosis er 60 mg én gang daglig. Hos nogle patienter med utilstrækkelig symptomlindring kan en dosisøgning til 90 mg én gang daglig øge virkningen. Når patienten er klinisk stabil, kan det være passende at reducere dosis til 60 mg én gang daglig. Såfremt der ikke ses en øget terapeutisk effekt, bør andre terapeutiske muligheder overvejes.

*Akutte smerter*

Ved akutte smerter bør etoricoxib kun anvendes i den akutte symptomatiske fase.

*Akut arthritis urica*

Den anbefalede dosis er 120 mg én gang daglig. I kliniske studier af akut arthritis urica blev etoricoxib doseret i 8 dage.

*Postoperative smerter efter tandoperation*

Den anbefalede dosis er 90 mg én gang daglig i højst 3 dage. Nogle patienter kan have brug for anden postoperativ analgesi som supplement til Etoricoxib "Krka" i tre-dages perioden.

Doser der er højere end de anbefalede for hver indikation, har enten ikke vist yderligere effekt eller er ikke undersøgt. Derfor bør:

* Dosis ved osteoarthrose ikke overstige 60 mg daglig.
* Dosis ved rheumatoid arthritis og ankylosis spondylitis ikke overstige 90 mg daglig.
* Dosis ved akut arthritis urica ikke overstige 120 mg daglig, og behandlingen bør begrænses til at vare i højst 8 dage.
* Dosis ved postoperative akutte tandsmerter ikke overstige 90 mg daglig, og begrænses til højst 3 dage.

Særlige populationer

*Ældre*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter. Som med andre lægemidler bør der udvises forsigtighed hos ældre patienter (se pkt. 4.4).

*Patienter med nedsat leverfunktion*

Hos patienter med let leverdysfunktion (Child-Pugh score 5-6), bør dosis på 60 mg én gang daglig ikke overskrides uanset indikation. Hos patienter med moderat leverdysfunktion (Child-Pugh score 7-9), bør dosis på 30 mg én gang dagligikke overskrides uanset indikation.

Der foreligger begrænset klinisk erfaring specielt hos patienter med moderat leverdysfunktion, og forsigtighed tilrådes derfor. Der er ingen klinisk erfaring hos patienter med svær leverdysfunktion (Child-Pugh score ≥ 10), derfor er anvendelse hos disse patienter kontraindiceret (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med creatininclearance ≥ 30 ml/min (se pkt. 5.2). Anvendelse af etoricoxib til patienter med creatininclearance < 30 ml/min er kontraindiceret (se pkt. 4.3 og 4.4).

*Pædiatrisk population*

Etoricoxib er kontraindiceret til børn og unge under 16 år (se pkt. 4.3).

Administration

Etoricoxib "Krka" administreres oralt og kan tages med eller uden mad. Virkningen af lægemidlet kan indtræde hurtigere, når Etoricoxib "Krka" administreres uden mad. Dette bør overvejes, når hurtig smertelindring er nødvendig.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Aktivt peptisk ulcus eller gastrointestinal (GI) blødning.
* Patienter, som tidligere har haft bronchospasmer, akut rhinitis, nasale polypper, angioneurotisk ødem, urticaria eller anden type allergisk reaktion efter at have anvendt acetylsalicylsyre eller et NSAID herunder COX-2 (cyclooxygenase-2) hæmmere.
* Graviditet og amning (se pkt. 4.6 og 5.3).
* Svær leverdysfunktion (serumalbumin < 25 g/l eller Child Pugh score ≥ 10).
* Anslået creatininclearance < 30 ml/min.
* Børn og unge under 16 år.
* Inflammatorisk tarmsygdom.
* Venstresidig hjerteinsufficiens (NYHA II-IV).
* Patienter med hypertension, hvor blodtrykket er vedvarende forhøjet over 140/90 mmHg og ikke tilfredsstillende kontrolleret.
* Konstateret iskæmisk hjertesygdom, perifer arteriel sygdom og/eller cerebrovaskulær sygdom.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Gastrointestinale effekter

Der er set øvre gastrointestinale komplikationer [perforation, ulcera eller blødninger (PUB)], nogle med fatal udgang, hos patienter behandlet med etoricoxib.

Der bør udvises forsigtighed ved behandling af patienter, der har den største risiko for at udvikle gastrointestinale komplikationer i forbindelse med et NSAID; ældre, patienter som anvender andre NSAID’er eller acetylsalicylsyre samtidig, eller patienter, der tidligere har haft gastrointestinal sygdom som f.eks. ulcera og GI blødning.

Der er en yderligere øget risiko for gastrointestinale bivirkninger (gastrointestinal ulceration eller andre gastrointestinale komplikationer), når etoricoxib anvendes samtidig med acetylsalicylsyre (selv ved lave doser). I kliniske langtidsstudier er der ikke vist en signifikant forskel på GI-sikkerheden mellem selektive COX-2 hæmmere + acetyl­salicylsyre *versus* NSAID + acetylsalicylsyre (se pkt. 5.1).

Kardiovaskulære effekter

Kliniske forsøg tyder på, at gruppen af selektive COX-2 hæmmere kan være forbundet med en risiko for thrombotiske hændelser (specielt myokardieinfarkt (MI) og apopleksi), i forhold til placebo og nogle NSAID’er. Da den kardiovaskulære risiko ved anvendelse af etoricoxib kan øges med dosis og behandlingsvarighed, bør den kortest mulige behandlingstid og den lavest effektive daglige dosis anvendes. Patientens behov for symptomlindring samt behandlingsrespons bør genovervejes med jævne mellemrum, især hos patienter med osteoarthrose (se pkt. 4.2, 4.3, 4.8 og 5.1).

Patienter med særlige risikofaktorer for kardiovaskulære hændelser (f.eks. hypertension, hyperlipidæmi, diabetes mellitus, rygning) bør kun behandles med etoricoxib efter nøje overvejelser (se pkt. 5.1).

På grund af den manglende antithrombotiske virkning kan selektive COX-2 hæmmere ikke erstatte acetylsalicylsyre som profylakse for kardiovaskulær thromboembolisk sygdom. Antithrombotisk behandling bør derfor ikke seponeres (se pkt. 4.5 og 5.1).

Renale effekter

Renale prostaglandiner kan spille en kompensatorisk rolle i opretholdelse af renal perfusion. Hvis der er kompromitteret renal perfusion, kan administration af etoricoxib derfor forårsage reduktion i dannelsen af prostaglandin og sekundært i den renale blodgennemstrømning, og dermed forårsage nedsat nyrefunktion. Patienter med allerede eksisterende signifikant nedsat nyrefunktion, inkompenseret hjertesvigt eller cirrhose, har størst risiko for dette. Monitorering af nyrefunktionen hos disse patienter bør overvejes.

Væskeretention, ødem og hypertension

Som med andre lægemidler, der vides at hæmme syntesen af prostaglandin, er der set væskeretention, ødem og hypertension hos patienter i behandling med etoricoxib. Alle nonsteroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAID), herunder etoricoxib, kan associeres med debut af eller tilbagevendende venstresidigt hjertesvigt. Se punkt 5.1 vedrørende information om dosisrelateret respons på etoricoxib. Der bør udvises forsigtighed hos patienter med hjertesvigt, dysfunktion af venstre ventrikel eller hypertension i anamnesen og hos patienter med allerede eksisterende ødem af anden årsag. Hvis der er kliniske tegn på forværring i disse patienters tilstand, bør der tages relevante forbehold og behandlingen med etoricoxib bør seponeres.

Etoricoxib er muligvis forbundet med en hyppigere og mere alvorlig incidens af hypertension end visse andre NSAID’er og selektive COX-2 hæmmere, især ved høje doser. Hypertensionen bør derfor være under kontrol, før behandling med etoricoxib initieres (se pkt. 4.3), og der bør udvises særlig opmærksomhed på monitorering af blodtrykket under behandling med etoricoxib. Blodtrykket bør monitoreres inden for to uger efter initiering af behandling og herefter regelmæssigt. Hvis blodtrykket stiger signifikant, bør alternativ behandling overvejes.

Hepatisk effekt

Der er rapporteret stigninger i alaninaminotransferase (ALAT) og/eller aspartatamino-transferase (ASAT) (ca. 3 gange eller mere end den øvre normalgrænse) hos ca. 1 % af patienterne i kliniske undersøgelser, behandlet i op til 1 år med etoricoxib 30 mg, 60 mg eller 90 mg daglig.

Patienter med symptomer og/eller tegn på nedsat leverfunktion eller med unormal leverfunktionstest bør monitoreres. Ved tegn på leverinsufficiens, eller hvis der er vedvarende unormale leverfunktionstests (3 gange over normalgrænsen), bør etoricoxib seponeres.

Generelt

Hvis der under behandlingen sker en forværring inden for et af de ovennævnte organsystemer, skal passende forholdsregler tages, og seponering af behandlingen med etoricoxib bør overvejes. Der bør opretholdes medicinsk relevant supervision, når etoricoxib anvendes til ældre patienter og til patienter med nyre-, lever- eller hjertedysfunktion.

Der bør udvises forsigtighed, når behandling med etoricoxib initieres hos patienter med dehydrering. Det tilrådes, at rehydrere patienterne inden behandlingen med etoricoxib påbegyndes.

I forbindelse med anvendelsen af NSAID’er og nogle selektive COX-2 hæmmere er der efter markedsføring rapporteret meget sjældne tilfælde af alvorlige hudreaktioner, nogle af dem fatale, inklusive exfoliativ dermatitis, Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermisk nekrolyse, (se pkt. 4.8). Patienterne synes at have størst risiko for udvikling af disse reaktioner tidligt i behandlingsforløbet. Disse reaktioner optræder i de fleste tilfælde inden for den første måned af behandlingen. Der er indberettet alvorlige hypersensitivitets­reaktioner (såsom anafylakse og angioneurotisk ødem) hos patienter som anvendte etoricoxib (se pkt. 4.8). Nogle selektive COX-2 hæmmere er blevet sat i forbindelse med en øget risiko for hudreaktioner hos patienter med enhver form for lægemiddelallergi i anamnesen. Behandlingen med etoricoxib, bør seponeres ved den første forekomst af hududslæt, slimhindeaffektioner eller andre tegn på overfølsomhed.

Etoricoxib kan maskere feber og andre tegn på inflammation.

Der bør udvises forsigtighed, når etoricoxib administreres samtidig med warfarin eller andre orale antikoagulantia (se pkt. 4.5).

Etoricoxib kan, ligesom andre lægemidler, som hæmmer cyclooxygenase/prostaglandin­syntesen, ikke anbefales til kvinder, der forsøger at blive gravide (se pkt. 4.6, 5.1 og 5.3).

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. den er i det væsentlige natrium-fri

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Farmakodynamiske interaktioner

*Orale antikoagulantia*

Hos patienter stabiliseret på kronisk warfarinbehandling, var administration af etoricoxib 120 mg daglig associeret med en stigning i protrombintid på ca. 13 % (International Normalised Ratio, INR). Patienter, der anvender orale antikoagulantia, bør derfor monitoreres tæt for protrombintid, især i de første par dage, hvor behandling med etoricoxib initieres eller etoricoxibdosis ændres (se pkt. 4.4).

*Diuretika, ACE-hæmmere og angiotensin-II-receptorantagonister*

NSAID’er kan reducere effekten af diuretika og andre antihypertensiva. Hos nogle patienter med kompromitteret nyrefunktion (f.eks. dehydrerede eller ældre patienter med kompromitteret nyrefunktion), kan samtidig administration af en ACE-hæmmer eller en angiotensin-II-receptorantagonist og lægemidler, der hæmmer cyclooxygenasen, medføre yderligere forværring af nyrefunktionen, inklusive mulig akut nyresvigt. Dette er sædvanligvis reversibelt. Disse interaktioner bør tages i betragtning hos patienter, som anvender etoricoxib samtidig med ACE-hæmmere eller angiotensin-II-receptor-antagonister. Kombinationsbehandling med disse lægemidler bør derfor administreres med forsigtighed, især hos ældre. Patienterne bør hydreres tilfredsstillende, og det bør overvejes at monitorere nyrefunktionen efter initiering af kombinationsbehandling samt regelmæssigt herefter.

*Acetylsalicylsyre*

I et studie med raske frivillige, havde etoricoxib 120 mg, én gang daglig, ved steady-state ingen effekt på den antithrombotiske effekt af acetylsalicylsyre (81 mg én gang daglig). Etoricoxib kan anvendes samtidig med acetylsalicylsyre i doser anvendt til kardiovaskulær profylakse (lavdosis acetylsalicylsyre). Samtidig administration af lavdosis acetylsalicyl­syre og etoricoxib kan dog medføre øget risiko for GI ulceration eller andre komplika­tioner, sammenlignet med anvendelse af etoricoxib alene. Samtidig administration af etoricoxib og doser af acetylsalicylsyre, der er højere end dem, der anvendes til kardiovaskulær profylakse eller samtidig administration med andre NSAID’er bør undgås (se pkt. 4.4 og 5.1).

*Ciclosporin og tacrolimus*

Selvom denne interaktion ikke er undersøgt med etoricoxib, kan samtidig administration af ciclosporin eller tacrolimus og et hvilket som helst NSAID øge den nefrotoksiske effekt af ciclosporin eller tacrolimus. Nyrefunktionen bør monitoreres, når etoricoxib og et af disse lægemidler anvendes i kombination.

Farmakokinetiske interaktioner

*Etoricoxibs effekt på andre stoffers farmakokinetik*

*Lithium*

NSAID’er nedsætter den renale udskillelse af lithium og kan derfor øge plasmakoncentrationen af lithium. Om nødvendigt bør lithiumkoncentrationerne monitoreres tæt, og lithiumdosis justeres, når kombinationen anvendes, og når NSAID seponeres.

*Methotrexat*

Der er udført 2 studier af effekten af etoricoxib 60 mg, 90 mg og 120 mg, administreret 1 gang daglig i 7 dage hos patienter, der fik methotrexat 1 gang ugentlig i doser på 7,5 mg til 20 mg for rheumatoid arthritis. Etoricoxib 60 mg og 90 mg havde ingen effekt på plasmakoncentrationen af methotrexat eller den renale clearance. I en undersøgelse havde etoricoxib 120 mg ingen effekt, men i den anden undersøgelse øgede etoricoxib 120 mg plasmakoncentrationen af methotrexat med 28 % og reducerede den renale clearance af methotrexat med 13 %. Det anbefales at monitorere for methotrexat-relateret toksicitet, når etoricoxib administreres samtidig med methotrexat.

*Oral antikonception*

Ved samtidig anvendelse af etoricoxib 60 mg og et oralt antikonceptionsmiddel, som indeholder 35 mikrogram ethinyløstradiol (EØ) og 0,5 mg til 1 mg norethindron, i 21 dage øgedes steady-state AUC0-24t af EØ med 37 %. Etoricoxib 120 mg, som blev givet, enten samtidig med eller 12 timer forskudt, med det samme orale antikonceptionsmiddel, øgede steady-state AUC0-24t af EØ med 50-60 %. Denne stigning i EØ-koncentrationer bør overvejes, når der vælges oral antikonception til anvendelse sammen med etoricoxib. En stigning i EØ eksponering kan øge bivirkningsfrekvensen i forbindelse med oral antikonception (f.eks. venøse thromboemboliske tilfælde hos kvinder i risikogruppen).

*Hormonsubstitutionsbehandling*

Anvendelse af etoricoxib 120 mg sammen med hormonsubstitutionsbehandling bestående af konjugerede østrogener (0,625 mg PremarinTM), i 28 dage, øgede den gennemsnitlige steady-state AUC0-24t af ukonjugeret estron (41 %), equilin (76 %) og 17-ß-østradiol (22 %). Effekten af de anbefalede doser ved kronisk behandling med etoricoxib (30 mg, 60 mg og 90 mg), er ikke undersøgt. Effekten af etoricoxib 120 mg (AUC0-24t) sammen med Premarins østrogene komponenter var mindre end halvdelen af den observerede effekt, når Premarin blev givet alene og dosis blev øget fra 0,625 mg til 1,25 mg. Den kliniske signifikans af disse stigninger er ukendt og højere doser af Premarin, givet i kombination med etoricoxib, er ikke undersøgt. Stigningerne i østrogenkoncentrationen skal tages med i overvejelserne, når der vælges et hormon til post-menopausal substitutionsterapi til anvendelse samtidig med etoricoxib, fordi stigningen i eksponeringen af østrogen kan øge risikoen for bivirkninger forbundet med hormonsubstitutions­behandling.

*Prednison/prednisolon*

I lægemiddelinteraktionsstudier påvirkede etoricoxib ikke farmakokinetikken af prednison/prednisolon i klinisk betydelig grad.

*Digoxin*

Etoricoxib 120 mg, administreret én gang daglig i 10 dage til raske frivillige, ændrede ikke steady-state plasma AUC0-24t eller renal elimination af digoxin. Der sås en stigning i digoxin Cmax (ca. 33 %). Denne stigning er generelt ikke vigtig for de fleste patienter. Monitorering bør dog foretages hos patienter med høj risiko for digoxintoksicitet ved samtidig administration af etoricoxib og digoxin.

*Etoricoxibs effekt på lægemidler der metaboliseres via sulfotransferaser*

Etoricoxib har en hæmmende effekt på den humane sulfotransferaseaktivitet, specielt SULT1E1, og er påvist at øge serumkoncentrationen af ethinyløstradiol. Der er endnu begrænset kendskab til effekten af multiple sulfotransferaser, og de kliniske konsekvenser for mange lægemidler undersøges stadig. Det er vigtigt at udvise forsigtighed når etoricoxib administreres samtidig med andre lægemidler, der primært metaboliseres af humane sulfotransferaser (f.eks. oral salbutamol og minoxidil).

*Etoricoxibs effekt på lægemidler der metaboliseres via CYP-isoenzymer*

Baseret på *in vitro-*undersøgelser, forventes etoricoxib ikke at hæmme cytokrom P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eller 3A4. I en undersøgelse med raske frivillige, ændrede daglig administration af etoricoxib 120 mg ikke hepatisk CYP3A4-aktivitet, vurderet ved erythromycin-pustetest.

*Andre lægemidlers effekt på etoricoxibs farmakokinetik*

Etoricoxibs primære metaboliseringsvej er afhængig af CYP-enzymer. CYP3A4 synes at bidrage til etorixocibs metabolisering *in vivo*. *In vitro*-studier indikerer at CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 og CYP2C19 også kan katalysere den primære metaboliseringsvej, men deres kvantitative roller *in vivo* er ikke undersøgt.

*Ketoconazol*

Ketoconazol, en potent hæmmer af CYP3A4, i doser på 400 mg én gang daglig i 11 dage til raske frivillige, havde ikke klinisk relevant effekt på farmakokinetikken af etoricoxib ved en engangsdosis på 60 mg (stigning på 43 % af AUC).

*Voriconazol og miconazol*

Samtidig administration af oral voriconazol eller topikal miconazol mundgel (stærke CYP3A hæmmere) og etoricoxib medførte en lille stigning i eksponeringen af etoricoxib, men anses ikke for at være af klinisk betydning på baggrund af de publicerede data.

*Rifampicin*

Samtidig administration af etoricoxib og rifampicin, en potent CYP-enzyminducer, medførte et fald på 65 % i plasmakoncentrationen af etoricoxib. Denne interaktion kan resultere i genopblussen af symptomerne ved samtidig administration af etoricoxib og rifampicin. Selvom denne information kan indikere en dosisøgning, er etoricoxibdoser højere end dem, der er anført for de respektive indikationer, ikke undersøgt i kombination med rifampicin, og kan derfor ikke anbefales (se pkt. 4.2).

*Antacida*

Antacida påvirker ikke etoricoxibs farmakokinetik i en klinisk relevant grad.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Fertilitet

Etoricoxib kan, ligesom andre COX-2 hæmmende lægemidler, ikke anbefales til kvinder, der forsøger at blive gravide.

Graviditet

Der foreligger ingen kliniske data om anvendelse af etoricoxib til gravide. Dyreundersøgelser har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle humane risiko ved graviditet er ukendt. I lighed med andre lægemidler, der hæmmer syntesen af prostaglandin, kan etoricoxib forårsage inertia uteri og præmatur lukning af ductus arteriosus i 3. trimester. Etorixocib er kontraindiceret til gravide (se pkt. 4.3). Hvis graviditet forekommer under behandling, skal etoricoxib seponeres.

Amning

Det vides ikke, om etoricoxib udskilles i modermælk. Etoricoxib udskilles i rottemælk. Kvinder, der tager etoricoxib, må ikke amme (se pkt. 4.3 og 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Patienter, der oplever svimmelhed, vertigo eller søvnighed, når de anvender etoricoxib, bør ikke køre bil og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Opsummering af sikkerhedsprofilen

Etoricoxib er i kliniske undersøgelser vurderet med hensyn til sikkerhed hos 7152 patienter, inklusive 4614 patienter med OA, RA, kroniske lændesmerter eller ankyloserende spondylitis (ca. 600 patienter med OA eller RA blev behandlet i 1 år eller mere).

I kliniske undersøgelser var bivirkningsprofilen den samme hos patienter med OA eller RA behandlet med etoricoxib i 1 år eller mere.

I en klinisk undersøgelse for akut arthritis urica blev patienterne behandlet med etoricoxib 120 mg én gang daglig i 8 dage. Bivirkningsprofilen for denne undersøgelse var generelt sammenlignelig med den, som sås i undersøgelserne for OA, RA og kroniske lændesmerter.

I et kardiovaskulært "*safety outcomes*" program med poolede data fra tre aktive komparator-kontrollerede undersøgelser, blev 17.412 patienter med OA eller RA behandlet med etoricoxib (60 mg eller 90 mg) i en gennemsnitlig periode på ca. 18 måneder. Sikkerhedsdata og detaljer fra dette program er præsenteret under pkt. 5.1.

I kliniske studier for akutte postoperative tandsmerter efter operation blev 614 patienter behandlet med etoricoxib (90 mg eller 120 mg). Bivirkningsprofilen i disse undersøgelser var generelt sammenlignelig med den rapporteret i de kombinerede undersøgelser for OA, RA og kroniske lændesmerter.

Bivirkningstabel

Følgende bivirkninger er i kliniske forsøg rapporteret med højere incidens end for placebo; hos patienter med OA, RA, kroniske lændesmerter eller ankyloserende spondylitis i behandling med etoricoxib 30 mg, 60 mg eller 90 mg op til den anbefalede dosis i op til 12 uger; i forbindelse med MEDAL programmet i op til 3½ år; i korttidsstudier for akut smerte i op til 7 dage eller efter markedsføring (se tabel 1):

**Tabel 1:**

| Systemorganklasse | Bivirkninger | Hyppighed\* |
| --- | --- | --- |
| *Infektioner og parasitære sygdomme* | Alveolær osteitis | Almindelig |
|  | Gastroenteritis, øvre luftvejsinfektion, urinvejsinfektion | Ikke almindelig |
| *Blod og lymfesystem* | Anæmi (primært associeret med gastrointestinal blødning), leukopeni, trombocytopeni | Ikke almindelig |
| *Immunsystemet* | Overfølsomhedsreaktioner‡ ß | Ikke almindelig |
|  | Angioødem/anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner, inklusive shock‡ | Sjælden |
| *Metabolisme og ernæring* | Ødemer/væskeretention | Almindelig |
|  | Nedsat eller øget appetit, vægtøgning | Ikke almindelig |
| *Psykiske forstyrrelser* | Angst, depression, nedsat koncentration, hallucinationer‡ | Ikke almindelig |
|  | Konfusion‡, rastløshed‡ | Sjælden |
| *Nervesystemet* | Svimmelhed, hovedpine | Almindelig |
|  | Smagsforstyrrelser, søvnløshed, paræstesi/hypæstesi, somnolens | Ikke almindelig |
| *Øjne* | Sløret syn, conjunctivitis | Ikke almindelig |
| *Øre og labyrint* | Tinnitus, vertigo | Ikke almindelig |
| *Hjerte* | Palpitationer, arytmi‡ | Almindelig |
|  | Atrieflimren, takykardi‡, venstresidig hjerteinsufficiens, uspecifikke EKG- forandringer, angina pectoris, myokardiel infarkt§ | Ikke almindelig |
| *Vaskulære sygdomme* | Hypertension | Almindelig |
|  | Rødmen, cerebrovaskulære tilfælde§, forbigående iskæmisk anfald, hypertensiv krise‡, vaskulitis‡ | Ikke almindelig |
| *Luftveje, thorax og mediastinum* | Bronkospasme‡ | Almindelig |
|  | Hoste, dyspnø, epistaxis | Ikke almindelig |
| *Mave-tarm-kanalen* | Mavesmerter | Meget almindelig |
|  | Obstipation, flatulens, gastritis, halsbrand/syrerefluks, diarré, dyspepsi/ epigastriske gener, kvalme, opkastning, esophagitis, orale ulcera | Almindelig |
|  | Abdominal udspilning, ændringer i tarmmotilitetsmønstret, tør mund, gastroduodenal ulcera, peptisk ulcera inklusiv gastrointestinal perforation og blødning, colon irritabile, pankreatitis‡ | Ikke almindelig |
| *Lever og galdeveje* | Øget ALAT, øget ASAT | Almindelig |
|  | Hepatitis‡ | Sjælden |
|  | Leversvigt‡, gulsot‡ | Sjælden† |
| *Hud og subkutane væv* | Ekkymoser | Almindelig |
|  | Ansigtsødem, pruritus, udslæt, erytem‡, urticaria‡ | Ikke almindelig |
|  | Steven-Johnsons syndrom‡, toksisk epidermal nekrolyse‡, afgrænset medicinudslæt‡ | Sjælden† |
| *Knogler, led, muskler og bindevæv* | Muskelkramper/-spasmer, smerter/stivhed i bevægeapparatet | Ikke almindelig |
| *Nyrer og urinveje* | Proteinuri, øget serumkreatinin, nyresvigt/nyreinsufficiens‡ (se pkt. 4.4) | Ikke almindelig |
| *Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet* | Asteni/træthed, influenzalignende symptomer | Almindelig |
|  | Brystsmerter | Ikke almindelig |
| *Undersøgelser* | Øget serumcarbamid, øget creatin phosphokinase, hyperkaliæmi, øget urinsyre | Ikke almindelig |
|  | Nedsat natrium i blodet | Sjælden |
| \*Hyppighed: Defineret for hver bivirkning med den incidens, der er rapporteret i databasen for kliniske studier: Meget almindelig (≥1/10), Almindelig (≥1/100, <1/10), Ikke almindelig (≥1/1.000, <1/100), Sjælden (≥1/10.000, <1/1.000), Meget sjælden (<1/10.000)  ‡ Denne bivirkning blev identificeret ved bivirkningsovervågning efter markedsføring. Den rapporterede hyppighed er estimeret på baggrund af den højeste hyppighed observeret på tværs af data fra kliniske studier, der er poolet i henhold til indikation og godkendt dosis.  †Kategorien ”Sjælden” blev defineret i henhold til vejledningen for Produktresumé (SmPC) (rev. 2. Sept. 2009) på basis af en estimeret øvre grænse på 95 % konfidensinterval for 0 hændelser på baggrund af antal forsøgspersoner, der er blevet behandlet med etoricoxib i analysen af fase III-data, der er poolet i henhold til dosis og indikation (n=15.470).  ßOverfølsomhed omfatter termerne “allergi”, “lægemiddelallergi”, ”lægemiddeloverfølsomhed”, ”overfølsomhed” (ikke specificeret), ”overfølsomhedsreaktion” og ”ikke-specifik allergi”.  §Baseret på analyser af kontrollerede, kliniske langtidsundersøgelser med placebo og lægemidler, er selektive COX-2 hæmmere blevet sat i forbindelse med en øget risiko for alvorlige arterielle trombotiske hændelser, inklusive myokardiel infarkt og apopleksi. Den absolutte risikoøgning for sådanne hændelser overstiger sandsynligvis ikke 1% pr. år baseret på eksisterende data (ikke almindelig). | | |

Følgende alvorlige bivirkninger er rapporteret i forbindelse med anvendelse af NSAID og kan ikke udelukkes for etoricoxib: Nefrotoksicitet inkluderende interstitiel nefritis og nefrotisk syndrom.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedsperosoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Symptomer

I kliniske undersøgelser resulterede administration af enkeltdoser etoricoxib på op til 500 mg og gentagne doser på op til 150 mg/dag i 21 dage ikke i signifikant toksicitet. Der har været rapporter om akut overdosering med etoricoxib, selvom der i de fleste af tilfældene ikke blev rapporteret bivirkninger. De hyppigst observerede bivirkninger var i overensstemmelse med etoricoxibs sikkerhedsprofil (f.eks. gastrointestinale hændelser, kardiorenale hændelser).

Management

I tilfælde af overdosering bør der tages sædvanlige forholdsregler, f.eks. fjernelse af ikke absorberet materiale fra mave-tarm-kanalen samt instituering af understøttende behandling, hvis dette er påkrævet.

Etoricoxib er ikke dialysebart ved hæmodialyse; det vides ikke, om etoricoxib er dialysebart ved peritonealdialyse.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiinflammatoriske og antirheumatiske lægemidler, non-steroid, coxiber.

ATC-kode: M 01 AH 05.

Virkningsmekanisme

Etoricoxib er inden for det kliniske dosisområde en oral, aktiv, selektiv cyclo-oxygenase-2 (COX-2) hæmmer.

I alle kliniske, farmakologiske studier forårsagede etoricoxib, i doser op til 150 mg daglig, dosisafhængig hæmning af COX-2 uden hæmning af COX-1. Etoricoxib hæmmede ikke den gastriske prostaglandinsyntese og havde ingen effekt på thrombocytfunktionen.

Cyclooxygenase er ansvarlig for dannelsen af prostaglandiner. Der er identificeret to isoformer, COX-1 og COX-2. COX-2 er isoformen af det enzym, som induceres af proinflammatoriske stimuli, og som man mener hovedsagelig har ansvaret for syntesen af prostanoide mediatorer af smerte, inflammation og feber. COX-2 er også involveret i ovulation, implantation og lukning af ductus arteriosus, regulering af nyrefunktionen og funktioner i centralnervesystemet (induktion af feber, smerteopfattelse og kognitive funktioner). Det spiller muligvis også en rolle i ulcusheling. COX-2 er identificeret i væv omkring gastriske ulcera hos mennesker, men dets relevans ved heling af ulcera er ikke fastslået.

Klinisk virkning og sikkerhed

Virkning

Hos patienter med osteoarthrose (OA) gav etoricoxib 60 mg én gang daglig signifikant forbedring af smerter og patientens vurdering af sygdomsstatus. De gavnlige effekter blev observeret så tidligt som på anden behandlingsdag og blev opretholdt i op til 52 uger. Studier med etoricoxib 30 mg én gang daglig viste bedre effekt i forhold til placebo over en 12 ugers behandlingsperiode (vurderet på samme måde som ovennævnte studier). I et studie med forskellige doser viste etoricoxib 60 mg signifikant større forbedringer end 30 mg for alle 3 primære endepunkter over en 6 ugers behandlingsperiode. 30 mg er ikke blevet undersøgt til osteoarthrose i hænderne.

Hos patienter med rheumatoid arthritis (RA) gav både etoricoxib 60 mg og 90 mg én gang daglig signifikant forbedring af smerte, inflammation og mobilitet. I studier til vurdering af dosis på 60 mg og 90 mg, blev de gavnlige effekter opretholdt over behandlingsperioden på 12 uger. I et studie, der vurderede en dosis på 60 mg i forhold til en dosis på 90 mg, havde både etoricoxib 60 mg én gang daglig og 90 mg én gang daglig en bedre effekt end placebo. 90 mg havde en bedre effekt end 60 mg ved en generel vurdering af patientens smerter (indsamlet vha. 0-100 mm visuel analog smerteskala (VAS)), med en gennemsnitlig forbedring på -2,71 mm (95 % CI: -4,98 mm; -0,45 mm).

Hos patienter, der oplevede anfald med arthritis urica, lindrede etoricoxib 120 mg én gang daglig over en behandlingsperiode på 8 dage, moderate til ekstreme ledsmerter og inflammation sammenlignet med indomethacin 50 mg 3 gange daglig. Smertelindring blev observeret så tidligt som 4 timer efter påbegyndelse af behandling.

Hos patienter med ankyloserende spondylitis gav etoricoxib 90 mg én gang daglig signifikant forbedring af spinalsmerter, inflammation, stivhed og funktion. Den kliniske gavn af etoricoxib sås allerede på dag to efter behandlingsstart og blev opretholdt gennem hele perioden på 52 uger. I et andet studie, der vurderede en dosis på 60 mg i forhold til en dosis på 90 mg, udviste begge doser af etoricoxib en tilsvarende virkning som naproxen 1.000 mg daglig. Blandt patienter med utilstrækkelig respons på 60 mg daglig i 6 uger forbedrede optrapning af dosis til 90 mg daglig den spinale smerteintensitet (indsamlet vha. 0-100 mm VAS) med en gennemsnitlig forbedring på -2,70 mm (95 % CI: -4,88 mm; -0,52 mm), sammenlignet med fortsat behandling med 60 mg daglig.

I en klinisk undersøgelse til vurdering af postoperative tandsmerter, blev der administreret 90 mg etoricoxib én gang daglig i op til 3 dage. I sub-gruppen bestående af patienter med moderate smerter ved baselinien viste etoricoxib 90 mg tilsvarende smertestillende effekt sammenlignet med ibuprofen 600 mg (16,11 *vs.* 16,39; P=0,722) og større effekt end paracetamol/kodein 600 mg/60 mg (11,00; P<0,001) og placebo (6,84; P<0,001) målt ved total smertelindring i løbet af de første 6 timer (TOPAR6). Andelen af patienter der rapporterede brug af ”rescue medication” inden for de første 24 timer efter dosering var 40,8 % for etoricoxib 90 mg, 25,5 % for ibuprofen 600 mg (Q6h) og 46,7 % for paracetamol/kodein 600 mg/60 mg (Q6h) sammenlignet med 76,2 % for placebo. I denne undersøgelse var mediantiden for indsættelse af virkning (mærkbar smertelindring) 28 minutter efter dosering for etoricoxib 90 mg.

Sikkerhed

Multinationalt Etoricoxib og Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) Program

MEDAL-programmet var et prospektivt designet kardiovaskulært Safety Outcomes Program med poolede data fra tre randomiserede, dobbeltblindede aktive komparatorkontrollerede undersøgelser, MEDAL-undersøgelsen, EDGE II og EDGE.

MEDAL-undersøgelsen var en endpoint-drevet kardiovaskulær outcome-undersøgelse med 17.804 OA og 5.700 RA patienter, der blev behandlet med etoricoxib 60 mg (OA) eller 90 mg (OA og RA) eller diclofenac 150 mg daglig i en gennemsnitlig periode på 20,3 måneder (max. 42,3 måneder, median 21,3 måneder). Kun alvorlige bivirkninger og behandlingsophør på grund af bivirkninger blev registreret.

EDGE og EDGE II undersøgelserne sammenlignede den gastrointestinale tolerance over for etoricoxib *versus* diclofenac. EDGE undersøgelsen inkluderede 7111 OA patienter, der blev behandlet med en dosis etoricoxib på 90 mg daglig (1,5 gange den dosis, der anbefales til OA) eller diclofenac 150 mg daglig i en gennemsnitlig periode på 9,1 måneder (max. 16,6 måneder, median 11,4 måneder). EDGE II undersøgelsen inkluderede 4086 RA patienter, der blev behandlet med etoricoxib 90 mg daglig eller diclofenac 150 mg daglig i en gennemsnitlig periode på 19,2 måneder (max. 33,1 måneder, median 24 måneder).

I det poolede MEDAL Program blev 34.701 patienter med OA eller RA behandlet i en gennemsnitlig periode på 17,9 måneder (max. 42,3 måneder, median 16,3 måneder), hvor ca. 12.800 patienter fik behandling i mere end 24 måneder. De patienter, der var inkluderet i programmet, havde en lang række kardiovaskulære og gastrointestinale risikofaktorer ved baseline. Patienter med nylig myokardieinfarkt i anamnesen, patienter der havde fået koronar bypass-operation eller fået foretaget perkutan koronarintervention inden for 6 måneder før inklusion, blev ekskluderet. Brug af gastroprotektive lægemidler og lavdosis aspirin var tilladt i undersøgelserne.

Sikkerhed totalt:

Der var ingen signifikant forskel mellem etoricoxib og diclofenac i forekomsten af kardiovaskulære trombotiske hændelser. Kardiorenale hændelser observeredes hyppigere med etoricoxib end med diclofenac og denne effekt var dosisafhængig (se specifikke resultater nedenfor). Gastrointestinale og hepatiske bivirkninger observeredes signifikant hyppigere med diclofenac end med etoricoxib. Incidensen af bivirkninger i EDGE og EDGE II samt incidensen af bivirkninger, der blev anset for alvorlige eller som resulterede i afbrydelse af deltagelse i MEDAL undersøgelsen var højere for etoricoxib end for diclofenac.

Kardiovaskulære sikkerhedsresultater:

Hyppigheden af bekræftede thrombotiske kardiovaskulære bivirkninger (omfattende kardielle, cerebrovaskulære og perifere vaskulære hændelser) var sammenlignelig mellem etoricoxib og diclofenac, og data er opsummeret i tabellen nedenfor. Der var ingen statistisk signifikante forskelle i hyppigheden af thrombotiske hændelser mellem etoricoxib og diclofenac på tværs af alle analyserede undergrupper, inklusive patientkategorier på tværs af en række baseline kardiovaskulære risici. Sammenlignet med diclofenac 150 mg var de relative risici, separat betragtet, for bekræftede thrombotiske kardiovaskulære alvorlige bivirkninger de samme for etoricoxib 60 mg eller 90 mg.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabel 2: Hyppighed for bekræftede thrombotiske kardiovaskulære hændelser (Pooled MEDAL Program)** | | | |
|  | **Etoricoxib**  **(N=16819)**  **25836 Patientår** | **Diclofenac**  **(N=16483)**  **24766 Patientår** | **Sammenligning mellem behandling** |
|  | **Hyppighed† (95 % CI)** | **Hyppighed† (95 % CI)** | **Relativ Risiko**  **(95 % CI)** |
| Bekræftede trombotiske kardiovaskulære alvorlige hændelser | | | |
| 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) |
| Bekræftede kardielle hændelser | | | |
| 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) |
| Bekræftede cerebrovaskulære hændelser | | | |
| 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) |
| Bekræftede perifere vaskulære hændelser | | | |
| 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) |

†Hændelser pr. 100 patientår; CI=Konfidensinterval

N=samlet antal patienter inkluderet i Per-protocol populationen

Per-protocol: Alle hændelser under behandling i undersøgelsen eller inden for 14 dage efter behandlingsophør (ekskluderede: patienter som tog <75 % af studiemedicinen eller tog NSAID, der ikke hørte til undersøgelsen >10 % af tiden).

Intent-to-treat: Alle bekræftede hændelser op til slutningen af undersøgelsen (inklusive patienter der potentielt blev eksponeret for indgreb, der ikke hørte til undersøgelsen, efter ophør med studiemedicinen). Samlet antal randomiserede patienter, n=17412 på etoricoxib og 17289 på diclofenac.

Kardiovaskulær mortalitet og samlet mortalitet var den samme i etoricoxib og diclofenac behandlingsgrupperne.

Kardiorenale hændelser:

Ca. 50 % af de patienter, der var inkluderet i MEDAL studiet, havde ved baseline hypertension i anamnesen. I undersøgelsen var incidensen af behandlingsophør på grund af hypertensionsrelaterede bivirkninger statistisk signifikant højere for etoricoxib end for diclofenac. Incidensen af bivirkninger med venstresidigt hjertesvigt (behandlingsophør og alvorlige hændelser) forekom med samme hyppighed for etoricoxib 60 mg sammenlignet med diclofenac 150 mg, men var højere for etoricoxib 90 mg sammenlignet med diclofenac 150 mg (statistisk signifikant for etoricoxib 90 mg *versus* diclofenac 150 mg i MEDAL OA kohorten). Incidensen af bekræftede bivirkninger med venstresidigt hjertesvigt (hændelser som var alvorlige og resulterede i hospitalsindlæggelse eller besøg på en skadestue) var ikke-signifikant højere med etoricoxib end diclofenac 150 mg og denne effekt var dosisafhængig. Incidensen af behandlingsophør på grund af ødemrelaterede bivirkninger var højere for etoricoxib end diclofenac 150 mg og denne effekt var dosisafhængig (statistisk signifikant for etoricoxib 90 mg, men ikke for etoricoxib 60 mg).

De kardiorenale resultater for EDGE og EDGE II var i overensstemmelse med de resultater, der er beskrevet for MEDAL studiet.

I de individuelle undersøgelser i MEDAL programmet var den absolutte incidens for behandlingsophør for etoricoxib (60 mg eller 90 mg) i alle behandlingsgrupperne op til 2,6 % for hypertension, 1,9 % for ødem og 1,1 % for venstresidigt hjertesvigt. Der blev observeret større hyppighed af behandlingsophør med etoricoxib 90 mg end med etoricoxib 60 mg.

MEDAL program: Gastrointestinale (GI) toleranceresultater:

Der blev observeret en signifikant lavere hyppighed af behandlingsophør for de kliniske GI hændelser (bl.a. dyspepsi, abdominalsmerter, mavesår) med etoricoxib sammenlignet med diclofenac inden for hver af de tre komponentundersøgelser i MEDAL programmet. Hyppigheden af behandlingsophør på grund af de kliniske GI hændelser pr. hundrede patientår i løbet af hele undersøgelsesperioden var: 3,23 for etoricoxib og 4,96 for diclofenac i MEDAL studiet; 9,12 for etoricoxib og 12,28 for diclofenac i EDGE studiet; og 3,71 for etoricoxib og 4,81 for diclofenac i EDGE II studiet.

MEDAL program: Gastrointestinale sikkerhedsresultater:

Samlet blev de øvre GI hændelser defineret som perforation, mavesår og blødning. Undergruppen af de samlede øvre GI hændelser, der blev anset for komplicerede, omfattede perforation, obstruktion og kompliceret blødning; Undergruppen af de øvre GI hændelser, der blev anset for ikke-komplicerede, omfattede ukompliceret blødning og ukompliceret mavesår. Der blev observeret en signifikant lavere hyppighed totalt af de øvre GI hændelser for etoricoxib sammenlignet med diclofenac. Der var ingen signifikant forskel mellem etoricoxib og diclofenac med hensyn til hyppigheden af komplicerede hændelser. For undergruppen af de øvre GI blødningshændelser (komplicerede og ukomplicerede samlet) var der ingen signifikant forskel mellem etoricoxib og diclofenac. Den øvre GI fordel ved etoricoxib sammenlignet med diclofenac var ikke statistisk signifikant hos patienter, der samtidigt tog lavdosis aspirin (ca. 33 % af patienterne).

Hyppigheden af de bekræftede komplicerede og ukomplicerede øvre GI hændelser (perforation, mavesår og blødning (PUBs)) pr. hundrede patientår var 0,67 (95 % CI 0,57; 0,77) for etoricoxib og 0,97 (95 % CI 0,85; 1,10) for diclofenac, hvilket gav en relativ risiko på 0,69 (95 % CI 0,57; 0,83).

Hyppigheden af bekræftede øvre GI hændelser hos ældre patienter blev vurderet, og den største reduktion blev observeret hos patienter ≥75 år (1,35 [95 % CI 0,94; 1,87] *versus* 2,78 [95 % CI 2,14; 3,56]) hændelser pr. hundrede patientår for henholdsvis etoricoxib og diclofenac.

Hyppigheden af bekræftede kliniske hændelser i den nederste del af mave-tarm-kanalen (perforation af tyndtarm eller tyktarm, obstruktion eller blødning (POBs)) var ikke signifikant forskellig mellem etoricoxib og diclofenac.

MEDAL program: Hepatiske sikkerhedsresultater:

Etoricoxib var associeret med signifikant lavere hyppighed af behandlingsophør på grund af leverrelaterede uønsket hændelser end diclofenac. I det poolede MEDAL program stoppede 0,3 % af de patienter, der fik etoricoxib, og 2,7 % af de patienter, der fik diclofenac på grund af leverrelaterede uønsket hændelser. Hyppigheden pr. hundrede patientår var 0,22 for etoricoxib og 1,84 for diclofenac (p-værdien var <0,001 for etoricoxib *versus* diclofenac). De fleste hepatiske bivirkninger i MEDAL programmet var dog ikke-alvorlige.

Supplerende trombotiske kardiovaskulære sikkerhedsdata

I kliniske undersøgelser, eksklusive undersøgelserne i forbindelse med MEDAL programmet, blev ca. 3100 patienter behandlet med etoricoxib ≥60 mg daglig i 12 uger eller længere. Der var ingen mærkbar forskel i incidensen af bekræftede alvorlige thrombotiske kardiovaskulære hændelser hos patienter, der fik etoricoxib ≥ 60 mg, placebo eller non-naproxen NSAID. Incidensen af disse hændelser var imidlertid højere hos patienter, der fik etoricoxib sammenlignet med de, der fik naproxen 500 mg 2 gange daglig. Forskellen i antitrombocytaktivitet mellem nogle COX-1 hæmmende NSAID’er og selektive COX-2 hæmmere kan være af klinisk betydning for patienter med risiko for udvikling af thromboemboliske hændelser. Selektive COX-2 hæmmere reducerer dannelsen af systemiske (og dermed muligvis endotel) prostacyclin uden at påvirke thromboxan i blodpladerne. Den kliniske betydning af disse fund er endnu ikke klarlagt.

Supplerende gastrointestinale sikkerhedsdata

I to, 12-ugers, dobbeltblinde endoskopiundersøgelser, var den kumulative incidens af gastroduodenal ulceration signifikant lavere hos patienter behandlet med etoricoxib 120 mg én gang daglig, end hos patienter behandlet med enten naproxen 500 mg 2 gange daglig eller ibuprofen 800 mg 3 gange daglig. Etoricoxib havde en højere incidens af ulceration end placebo.

Nyrefunktionsundersøgelse hos ældre

En randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret undersøgelse med parallelle grupper vurderede effekten af 15 dages behandling med etoricoxib (90 mg), celecoxib (200 mg to gange daglig), naproxen (500 mg to gange daglig) og placebo på natriumudskillelsen i urin, blodtryk, og andre nyrefunktionsparametre hos patienter mellem 60 og 85 år, som var på en natriumdiæt på 200 mEq/dag. Etoricoxib, celecoxib og naproxen havde en lignende effekt på natriumudskillelsen i urinen i løbet af de to ugers behandling. Alle tre lægemidler viste en øgning i forhold til placebo med hensyn til det systoliske blodtryk; etoricoxib var imidlertid forbundet med en statistisk signifikant øgning ved dag 14 i sammenligning med celecoxib og naproxen (gennemsnitlig ændring fra baseline for det systoliske blodtryk var for etoricoxib 7,7 mmHg; celecoxib 2,4 mmHg; naproxen 3,6 mmHg).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Oralt administreret etoricoxib absorberes godt. Den absolutte biotilgængelighed er ca. 100 %. Efter administration af 120 mg én gang daglig indtil steady state ses peak plasmakoncentrationen (geometrisk middelværdi Cmax = 3,6 μg/ml) efter ca. 1 time (Tmax) hos fastende voksne. Det geometriske middelareal under kurven (AUC0-24 timer) er 37,8 μg∙t/ml. Etoricoxibs farmakokinetik er lineær over det kliniske dosisspænd.

Indtagelse sammen med mad (et måltid med højt fedtindhold) har ingen effekt på absorptionsgraden af en etoricoxibdosis på 120 mg. Hastigheden af absorptionen påvirkedes, resulterende i et fald på 36 % i Cmax og en øgning i Tmax med 2 timer. Disse data anses ikke som værende klinisk signifikante. I kliniske undersøgelser blev etoricoxib administreret uden hensyntagen til fødeindtag.

Fordeling

Etoricoxib bindes med ca. 92 % til humant plasmaprotein ved koncentrationer på 0,05‑5 μg/ml. Distributionsvolumen ved steady-state (Vdss) hos mennesker er ca. 120 liter.

Etoricoxib passerer placentabarrieren hos rotter og kaniner, og blod-hjernebarrieren hos rotter.

Biotransformation

Etoricoxib metaboliseres i udstrakt grad med <1 % af dosis genfundet i urinen som moderstoffet. Den primære metaboliseringsvej for at danne 6’-hydroxymethylderivatet er katalyseret af CYP-enzymer. CYP3A4 synes at bidrage til etoricoxib metabolisering *in vivo*. *In vitro* undersøgelser indikerer, at CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 og CYP2C19 også kan katalysere den primære metaboliseringsvej, men deres kvantitative roller *in vivo* er ikke undersøgt.

Der er identificeret 5 metabolitter hos mennesker. Hovedmetabolitten er 6’‑carboxyl­syrederivatet af etoricoxib, dannet ved yderligere oxidering af 6’‑hydroxymethylderivatet. Disse hovedmetabolitter viste enten ingen målelig aktivitet eller kun svag aktivitet som COX-2 hæmmere. Ingen af disse metabolitter hæmmer COX‑1.

Elimination

Efter intravenøs administration af en enkeltdosis på 25 mg radioaktivmærket etoricoxib til raske frivillige, blev 70 % af radioaktiviteten genfundet i urinen og 20 % i fæces, hovedsageligt i form af metabolitter. Mindre end 2 % blev genfundet som uforandret lægemiddel.

Elimination af etoricoxib foregår næsten udelukkende gennem metabolisme efterfulgt af renal udskillelse. Steady state-koncentrationer af etoricoxib nås inden for 7 dage efter administration af 120 mg én gang daglig med en akkumuleringsratio på ca. 2, svarende til en halveringstid på ca. 22 timer. Plasmaclearance estimeres til ca. 50 ml/min for en intravenøs dosis på 25 mg.

*Særlige populationer*

Ældre

Farmakokinetikken hos ældre (65 år og derover) svarer til den hos yngre.

Køn

Etoricoxibs farmakokinetik er sammenlignelig hos mænd og kvinder.

Nedsat leverfunktion

Patienter med mild leverdysfunktion (Child-Pugh score 5-6), der fik etoricoxib 60 mg én gang daglig, havde ca. 16 % højere middel-AUC sammenlignet med raske frivillige i samme regime. Patienter med moderat leverdysfunktion (Child-Pugh score 7-9), der fik etoricoxib 60 mg ***hver anden dag*** havde samme middel-AUC som raske frivillige, der fik etoricoxib 60 mg én gang daglig; etoricoxib 30 mg én gang daglig er ikke blevet undersøgt hos denne population. Der findes ingen kliniske eller farmakokinetiske data fra patienter med svær leverdysfunktion (Child-Pugh score ≥10) (se pkt. 4.2 og 4.3).

Nedsat nyrefunktion

Farmakokinetikken i forbindelse med en enkeltdosis af etoricoxib 120 mg hos patienter med moderat til svær nyreinsufficiens og patienter med nyresygdom i terminalt stadie i hæmodialyse, var ikke signifikant forskellig fra den set hos raske frivillige. Hæmodialysen bidrog i negligeabel grad til elimination (dialyseclearance ca. 50 ml/min) (se pkt. 4.3 og 4.4).

Pædiatriske patienter

Etoricoxibs farmakokinetik hos pædiatriske patienter (<12 år) er ikke undersøgt.

I en farmakokinetisk undersøgelse (n=16) udført med unge (i aldersgruppen 12-17 år), svarede farmakokinetikken hos unge med en vægt på 40-60 kg, der fik etoricoxib 60 mg én gang daglig, og unge med en vægt >60 kg, der fik etoricoxib 90 mg én gang daglig til farmakokinetikken hos voksne, der fik etoricoxib 90 mg, én gang daglig. Sikkerhed og effekt af etoricoxib hos pædiatriske patienter er ikke undersøgt (se pkt. 4.2).

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Etoricoxib har i prækliniske undersøgelser vist ikke at være genotoksisk. Etoricoxib var ikke carcinogent hos mus. Rotter udviklede hepatocellulære og thyroide follikulære celleadenomer ved doser >2 gange den daglige humandosis [90 mg] baseret på systemisk eksponering ved daglig dosering i ca. 2 år. Hepatocellulære og thyroide follikulære celleadenomer set hos rotter anses for at være en artsspecifik konsekvens af hepatisk CYP-enzyminduktion hos rotter. Etoricoxib er ikke vist at forårsage hepatisk CYP3A-enzyminduktion hos mennesker.

Hos rotter øgedes den gastrointestinale toksicitet af etoricoxib med dosis og eksponerings­tid. I en 14-ugers toksicitetsundersøgelse forårsagede etoricoxib gastrointestinale ulcera ved eksponering der var større end den, der sås hos mennesker i terapeutiske doser. I 53-ugers og 106-ugers toksicitetsundersøgelser sås også gastrointestinale ulcera ved eksponeringer sammenlignelige med dem der sås hos mennesker i terapeutiske doser. Ved høje doser er der hos hunde set renale og gastrointestinale abnormiteter.

Etoricoxib var ikke teratogent i reproduktionstoksicitetsundersøgelser med rotter behandlet med 15 mg/kg/dag (dette repræsenterer ca. 1,5 gange den daglige humandosis [90 mg] baseret på systemisk eksponering). Hos kaniner blev der observeret en behandlingsrelateret stigning i kardiovaskulære misdannelser ved eksponeringsniveauer under det kliniske eksponeringsniveau for den daglige humane dosis (90 mg). Der blev imidlertid ikke observeret behandlingsrelaterede eksterne eller skeletale føtale misdannelser. Hos rotter og kaniner sås en dosisafhængig stigning i post-implantation tab ved doser højere end eller svarende til 1,5 gange den daglige humandosis (se pkt. 4.3 og 4.6).

Etoricoxib udskilles i rottemælk ved koncentrationer ca. 2 gange større end plasmakoncentrationerne. Der var et fald i ungernes kropsvægt efter de havde fået mælk fra hunner, som havde fået etoricoxib under amning.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

*Tabletkerne:*

Mikrokrystallinsk cellulose

Calciumhydrogenphosphat

Croscarmellosenatrium

Natriumstearylfumeratat

Silica, kolloid vandfrit

*Tabletovertræk:*

Polyvinylalkohol

Titandioxid (E171)

Macrogol 3000

Talcum

Etoricoxib Krka 60 mg tabletter indeholder endvidere gul jernoxid E172.

Etoricoxib Krka 90 mg og 120 mg tabletter indeholder endvidere rød jernoxid E172.

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Etoricoxib Krka 30 mg filmovertrukne tabletter

Blister (OPA/Al/PVC, Alu folie): 7, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 98 eller 100 filmovertrukne tabletter, i en æske.

Etoricoxib Krka 60 mg filmovertrukne tabletter

Blister (OPA/Al/PVC, Alu folie): 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98 eller 100 filmovertrukne tabletter, i en æske.

Etoricoxib Krka 90 mg filmovertrukne tabletter

Blister (OPA/Al/PVC, Alu folie): 5, 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98 eller 100 filmovertrukne tabletter, i en æske.

Etoricoxib Krka 120 mg filmovertrukne tabletter

Blister (OPA/Al/PVC, Alu folie): 5, 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98 eller 100 filmovertrukne tabletter, i en æske.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

KRKA, d.d., Novo mesto

Šmarješka cesta 6

8501 Novo mesto

Slovenien

**Repræsentant**

KRKA Sverige AB

Göta Ark 175

118 72 Stockholm

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

30 mg: 56836

60 mg: 56837

90 mg: 56838

120 mg: 56839

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

28. september 2016

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

5. marts 2024