

 22. november 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Etoricoxib "Strides", filmovertrukne tabletter**

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

33728

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Etoricoxib "Strides"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 30 mg etoricoxib.

Hver filmovertrukket tablet indeholder 60 mg etoricoxib.

Hver filmovertrukket tablet indeholder 90 mg etoricoxib.

Hver filmovertrukket tablet indeholder 120 mg etoricoxib.

Hjælpestoffer med kendt effekt:

30 mg: Hver tablet indeholder 0,84 mg lactose (som monohydrat).

60 mg: Hver tablet indeholder 1,68 mg lactose (som monohydrat).

90 mg: Hver tablet indeholder 2,52 mg lactose (som monohydrat).

120 mg: Hver tablet indeholder 3,36 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukket tablet (tabletter).

30 mg tabletter: Blågrøn, æbleformet, bikonveks tablet med ET præget på den ene side og ”30” på den anden side.

Tabletten er ca. 6 mm i længden og 5,75 mm i bredden

60 mg tabletter: Mørkegrøn, æbleformet, bikonveks tablet med ET præget på den ene side og ”60” på den anden side.

Tabletten er ca. 7,4 mm i længden og 7,2 mm i bredden

90 mg tabletter: Hvid, æbleformet, bikonveks tablet med ET præget på den ene side og ”90” på den anden side.

Tabletten er cirka 8,45 mm lang og 8,25 mm bred

120 mg tabletter: Lysegrøn, æbleformet, bikonveks tablet med ET præget på den ene side og ”120” på den anden side.

Tabletten er ca. 9,2 mm lang og 8,9 mm bred

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

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

Etoricoxib "Strides" 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 bero 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*

Anbefalet dosis er 30 mg, en gang dagligt. Hos nogle patienter med utilstrækkelig symptomlindring kan en øget dosis til 60 mg en gang dagligt forbedre effekten. Såfremt der ikke ses en øget terapeutisk effekt, bør andre terapeutiske muligheder overvejes.

*Rheumatoid arthritis*

Anbefalet dosis er 60 mg en gang dagligt. Hos nogle patienter med utilstrækkelig symptomlindring kan en øget dosis til 90 mg en gang dagligt forbedre virkningen. Når patienten er klinisk stabil, kan det være passende at nedtitrere til en dosis på 60 mg en gang dagligt. Såfremt der ikke ses en øget terapeutisk effekt, bør andre terapeutiske muligheder overvejes.

*Ankylosis spondylitis*

Anbefalet dosis er 60 mg en gang dagligt. Hos nogle patienter med utilstrækkelig symptomlindring kan en øget dosis til 90 mg en gang dagligt forbedre virkningen. Når patienten er klinisk stabil, kan det være passende at nedtitrere til en dosis på 60 mg en gang dagligt. 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*

Anbefalet dosis er 120 mg en gang dagligt. I kliniske studier af akut arthritis urica blev etoricoxib doseret i 8 dage.

*Postoperative smerter efter* *tandoperation*

Anbefalet dosis er 90 mg en gang dagligt i højst 3 dage. Nogle patienter kan have brug for anden postoperativ analgesi som supplement til Etoricoxib "Strides" 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 OA ikke overstige 60 mg dagligt.

Dosis ved RA og ankylosis spondylitis ikke overstige 90 mg dagligt.

Dosis ved akut arthritis urica ikke overstige 120 mg dagligt, og behandlingen bør begrænses til at vare i højst 8 dage.

Dosis ved postoperative akutte tandsmerter ikke overstige 90 mg dagligt, og begrænses til højst 3 dage.

Særlige populationer

*Ældre*

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

*Patienter med nedsat leverfunktion*

Til patienter med let leverdysfunktion (Child-Pugh score 5-6), bør dosis på 60 mg en gang dagligt ikke overskrides uanset indikationen. Hos patienter med moderat leverdysfunktion (Child-Pugh score 7-9), bør dosis på 30 mg *en gang dagligt*ikke overskrides uanset indikationen.

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 "Strides" administreres oralt og kan tages med eller uden mad. Virkningen af lægemidlet kan indtræde hurtigere, når Etoricoxib "Strides" 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 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.
* Venstresidigt 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**

Gastrointestinal effekt

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 NSAID: Ældre, som anvender andre NSAID 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).

Kardiovaskulær effekt

Kliniske studier 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. 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. 4.2, 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 overvejelse (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 ovenstående pkt. 4.5 og 5.1).

Renal effekt

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 prostaglandindannelsen 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 prostaglandinsyntesen, er der set væskeretention, ødem og hypertension hos patienter i behandling med etoricoxib. Alle nonsteroide antiinflammatoriske midler (NSAID), herunder etoricoxib, kan associeres med debut af eller tilbagevendende venstresidigt hjertesvigt. Se pkt. 5.1 angående 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 incidens af og mere alvorlig hypertension end visse andre NSAID og selektive COX-2 hæmmere, især ved høje doser. Derfor bør hypertensionen 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 studier, behandlet i op til 1 år med etoricoxib 30 mg, 60 mg eller 90 mg dagligt.

Patienter med symptomer og/eller tegn på nedsat leverfunktion eller med unormal leverfunktionstest bør monitoreres. Ved tegn på leverinsufficiens, eller hvis der er vedvarende unormal leverfunktionstest (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 etoricoxibbehandling påbegyndes.

I forbindelse med anvendelsen af NSAID og nogle selektive COX-2 hæmmere er der efter markedsføring meget sjældent indberettet 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).

**Dette lægemiddel indeholder lactose**

Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

**Oplysninger om natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. tablet, dvs. er stort set "natriumfrit".

**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 dagligt associeret med en stigning på ca. 13 % i protrombintid (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 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, en gang dagligt, ved steady-state ingen effekt på den antithrombotiske effekt af acetylsalicylsyre (81 mg en gang dagligt). 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 de, der anvendes til kardiovaskulær profylakse eller andre NSAID 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 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 dagligt i 7 dage til 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 et studie havde etoricoxib 120 mg ingen effekt, men i det andet studie 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.

*Orale antikonceptia*

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 øgning i EØ-koncentrationer bør overvejes, når der vælges oral antikonception til anvendelse sammen med etoricoxib. En øgning i EØ eksponering kan øge bivirkningsfrekvensen i forbindelse med orale antikonceptia (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 anvendelse af en øget østrogenmængde 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 en gang dagligt i 10 dage til raske frivillige, ændrede ikke steady-state plasma AUC0-24t eller renal elimination af digoxin. Der sås øgning i digoxin Cmax (ca. 33 %). Denne øgning er generelt ikke vigtig for de fleste patienter. Monitorering bør 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 EØ. 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-*studier, forventes etoricoxib ikke at hæmme cytokrom P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eller 3A4. I et studie med raske frivillige, ændrede dagligt 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 etorixocib 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 en gang dagligt i 11 dage til raske frivillige, påvirkede ikke etoricoxibs farmakokinetik i klinisk relevant grad ved en 60 mg etoricoxib engangsdosis (en stigning på 43 % i AUC).

*Voriconazol og Miconazol*

Samtidig administration af oral voriconazol eller miconazol mundgel lokalt (stærke CYP3A hæmmere) og etoricoxib medførte en lille stigning i etoricoxibeksponeringen, 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 de, 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 klinisk relevant grad.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

*Graviditet*

Der foreligger ingen kliniske data om anvendelse af etoricoxib til gravide. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle humane risiko ved graviditet er ukendt. I lighed med andre lægemidler, der hæmmer prostaglandinsyntesen, 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 er ukendt, om etoricoxib udskilles i human mælk. Etoricoxib udskilles i rottemælk. Kvinder, der tager etoricoxib, må ikke amme (se pkt. 4.3 og 5.3).

*Fertilitet*

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

**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, må ikke køre bil og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

*Opsummering af sikkerhedsprofilen*

Etoricoxib er i kliniske studier vurderet med hensyn til sikkerhed hos 9.295 patienter, inklusive 6.757 patienter med OA, RA, kroniske lændesmerter eller ankylosis spondylitis (ca. 600 patienter med OA eller RA blev behandlet i 1 år eller mere).

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

I et klinisk studie for akut arthritis urica blev patienterne behandlet med etoricoxib 120 mg en gang dagligt i 8 dage. Bivirkningsprofilen for dette studie var generelt sammenlignelig med den, som sås i studierne for OA, RA og kroniske lændesmerter.

I et kardiovaskulært "safety outcomes" program med poolede data fra tre aktive komparatorkontrollerede studier 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 ses i 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 studier var generelt sammenlignelig med den rapporteret i de kombinerede studier for OA, RA og kroniske lændesmerter.

*Bivirkningstabel*

Følgende bivirkninger blev rapporteret ved en højere incidens end placebo i kliniske forsøg med QA, RA kroniske lændesmerter eller ankolyserende spondylitis behandlet med etoricoxib 30, 60 eller 90 mg op til den anbefalede dosis i op til 12 uger; i MEDAL-programmet i studier op til 3,5 år; i kortsigtede akutte smerteundersøgelser 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 |
|  | Ændring af 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‡, myokardieinfarkt§ | 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 inklusive gastrointestinal perforation og blødning, colon irritabile, pankreatitis‡ | Ikke almindelig |
| ***Lever og galdeveje*** | Øget ALAT/ASAT | Almindelig |
|  | Hepatitis‡ | Sjælden |
|  | Leversvigt‡, icterus‡ | 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 til < 1/10), Ikke almindelig (≥ 1/1 000 til < 1/100), Sjælden (≥ 1/10 000 til < 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 "Strides" i analysen af fase III-data, der er poolet i henhold til dosis og indikation (n = 15.470).ß Overfølsomhed 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 myokardieinfarkt 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. Sundhedspersoner 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**

I kliniske studier 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).

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

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

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiinflammatoriske og and antirheumatiske lægemidler, non-steriods, coxiber, ATC-kode: M01AH05.

Virkningsmekanisme

Etoricoxib er indenfor det kliniske dosisområde en oral aktiv selektiv COX-2 hæmmer.

I alle kliniske, farmakologiske undersøgelser forårsagede Etoricoxib "Strides", i doser op til 150 mg dagligt, 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 en gang dagligt signifikant forbedring af smerter og patientens vurdering af sygdomsstatus. Den gavnlige effekt blev observeret så tidligt som på anden behandlingsdag og blev opretholdt i op til 52 uger. Studier med etoricoxib 30 mg en gang dagligt 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 en gang dagligt 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 en gang dagligt og 90 mg en gang dagligt en bedre effekt end placebo. 90 mg havde en bedre effekt end 60 mg ved en generel vurdering af patientens smerter (0-100 mm visuel analog smerteskala), 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 en gang dagligt over en behandlingsperiode på 8 dage, moderate til ekstreme ledsmerter og inflammation sammenlignet med indomethacin 50 mg 3 gange dagligt. Smertelindring blev observeret så tidligt som 4 timer efter påbegyndelse af behandling.

Hos patienter med ankylosis spondylitis gav etoricoxib 90 mg en gang dagligt 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 60 mg dagligt og 90 mg dagligt en tilsvarende virkning sammenlignet med naproxen 1.000 mg dagligt. Blandt patienter med utilstrækkeligt respons på 60 mg dagligt i 6 uger forbedrede optrapning af dosis til 90 mg dagligt den spinale smerteintensitet (0-100 mm VAS) sammenlignet med fortsat behandling med 60 mg dagligt, med en gennemsnitlig forbedring på -2,70 mm (95 % CI: -4,88 mm; -0,52 mm).

I et klinisk studie til vurdering af postoperative tandsmerter blev der administreret 90 mg etoricoxib en gang dagligt i op til 3 dage. I subgruppen bestående af patienter med moderate smerter ved *baseline* viste etoricoxib 90 mg tilsvarende smertestillende effekt sammenlignet med ibuprofen 600 mg (16,11 *versus* 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 de første 6 timer (TOPAR6). Andelen af patienter der rapporterede brug af medicin til smerteanfald 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 dette studie var gennemsnitstiden for indtræden 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 studier, MEDAL, EDGE II og EDGE.

MEDAL-studiet var et endpoint-drevet kardiovaskulær outcome-studie 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 dagligt i en gennemsnitlig periode på 20,3 måneder (maks 42,3 måneder, median 21,3 måneder). Kun alvorlige bivirkninger og behandlingsophør på grund af bivirkninger blev registreret.

EDGE- og EDGE II-studierne sammenlignede den gastrointestinale tolerance over for etoricoxib versus diclofenac. EDGE-studiet inkluderede 7.111 OA patienter, der blev behandlet med en dosis etoricoxib 90 mg dagligt (1,5 gange den dosis, der anbefales til OA) eller diclofenac 150 mg dagligt i en gennemsnitlig periode på 9,1 måneder (maks. 16,6 måneder, median 11,4 måneder). EDGE II-studiet inkluderede 4.086 RA patienter, der blev behandlet med etoricoxib 90 mg dagligt eller diclofenac 150 mg dagligt i en gennemsnitlig periode på 19,2 måneder (maks. 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 (maks. 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 studierne.

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; 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-studiet 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=16.819)****25.836 patientår** | **Diclofenac****(N=16.483)****24.766 patientår** | **Sammenligning mellem behandling** |
|  | **Hyppighed† (95 % KI)** | **Hyppighed† (95 % KI)** | **Relativ Risiko****(95 % KI)** |
| 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; KI=KonfidensintervalN=samlet antal patienter inkluderet i Per-protocol populationenPer-protocol: Alle hændelser under behandling i studiet eller inden for 14 dage efter behandlingsophør (ekskluderede: patienter som tog < 75 % af studiemedicinen eller tog NSAID, der ikke hørte til studiet > 10 % af tiden).Intent-to-treat: Alle bekræftede hændelser op til slutningen af studiet (inklusive patienter der potentielt blev eksponeret for indgreb, der ikke hørte til studiet, efter ophør med studiemedicinen). Samlet antal randomiserede patienter, n = 17.412 på etoricoxib og 17.289 på diclofenac. |

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

Kardiorenale hændelser

Cirka 50 % af de patienter, der var inkluderet i MEDAL-studiet, havde ved *baseline* hypertension i anamnesen. I studiet 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; denne effekt var dosisafhængig. Incidensen af behandlingsophør på grund af ødemrelaterede bivirkninger var højere for etoricoxib end diclofenac 150 mg; 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 studier 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 – Gastrointestinale (GI) toleranceresultater

Der blev observeret en signifikant lavere hyppighed af behandlingsophør for kliniske GI hændelser (bl.a. dyspepsi, abdominalsmerter, mavesår) med etoricoxib sammenlignet med diclofenac inden for hver af de tre komponentstudier i MEDAL Programmet. Hyppigheden af behandlingsophør på grund af kliniske GI hændelser pr. hundrede patientår i løbet af hele studieperioden 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 – Gastrointestinale sikkerhedsresultater

Samlet blev de øvre GI hændelser defineret som perforation, mavesår og blødning. Undergruppen af samlede øvre GI hændelser, der blev anset for komplicerede, omfattede perforation, obstruktion og kompliceret blødning; Undergruppen af øvre GI hændelser, der blev anset for ikke-komplicerede, omfattede ukompliceret blødning og ukompliceret mavesår. Der blev observeret en signifikant lavere hyppighed totalt af 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 øvre GI blødningshændelser (komplicerede og ukomplicerede samlet) var der ingen signifikant forskel mellem etoricoxib og diclofenac. 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 bekræftede komplicerede og ukomplicerede øvre GI hændelser (perforation, mavesår og blødning (PUBs)) pr. hundrede patientår var 0,67 (95 % konfidensinterval 0,57; 0,77) for etoricoxib og 0,97 (95 % konfidensinterval 0,85; 1,10) for diclofenac, hvilket gav en relativ risiko på 0,69 (95 % konfidensinterval 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 % konfidensinterval 0,94; 1,87] *versus* 2,78 [95 % konfidensinterval 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 – 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 studier, eksklusive studierne i forbindelse med MEDAL Programmet, blev ca. 3.100 patienter behandlet med etoricoxib ≥ 60 mg dagligt 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 dagligt. Forskellen i antitrombocytaktivitet mellem COX-1 hæmmende NSAID 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 endotelderiveret) prostacyclin uden at påvirke thromboxan i blodpladerne. Den kliniske betydning af disse fund er endnu ikke klarlagt.

Supplerende gastrointestinale sikkerhedsdata

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

Nyrefunktionsstudier hos ældre

Et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie med parallelle grupper vurderede effekten af 15 dages behandling med etoricoxib (90 mg), celecoxib (200 mg to gange dagligt), naproxen (500 mg to gange dagligt) 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 orale biotilgængelighed er ca. 100 %. Efter administration af 120 mg en gang dagligt 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 af et måltid (højt fedtindhold) har ikke klinisk betydning for absorptionsgraden af en etoricoxibdosis på 120 mg. Hastigheden af absorptionen påvirkedes, hvilket resulterede 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 studier blev etoricoxib administreret uden hensyntagen til fødeindtag.

Fordeling

Etoricoxib bindes med ca. 92 % til humant plasmaprotein ved koncentrationer på 0,05‑5 μg/ml. Fordelingsvolumenet 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* studier 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 oxydering 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 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 en gang dagligt 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.

*Patientkarakteristika*

*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 let leverdysfunktion (Child-Pugh score 5-6), der fik etoricoxib 60 mg en gang dagligt, havde ca. 16 % højere middel-AUC end 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 en gang dagligt: etoricoxib 30 mg en gang dagligt 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 enkeltdosis 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 ubetydeligt 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 et farmakokinetisk studie (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 en gang dagligt, og unge med en vægt > 60 kg, der fik etoricoxib 90 mg en gang dagligt til farmakokinetikken hos voksne, der fik etoricoxib 90 mg en gang dagligt. Sikkerhed og effekt af etoricoxib hos pædiatriske patienter er ikke undersøgt (se pkt. 4.2).

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Etoricoxib er i non-kliniske studier påvist ikke at være genotoksisk. Etoricoxib var ikke karcinogent hos mus. Rotter udviklede hepatocellulære og thyroide follikulære celleadenomer ved doser > 2 gange den daglige humane dosis [90 mg] baseret på systemisk optagelse ved dagligt 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 doseringstid. I et 14-ugers toksicitetsstudie forårsagede etoricoxib gastrointestinale ulcera ved eksponering til højere doser end den, der sås hos mennesker i terapeutiske doser. I 53-ugers og 106-ugers toksicitetsstudier sås også gastrointestinale ulcera ved eksponeringer sammenlignelige med doser til mennesker i terapeutiske doser. Ved høje doser er der hos hunde set renale og gastrointestinale abnormiteter.

Etoricoxib var ikke teratogent i reproduktionstoksicitetsstudier med rotter behandlet med 15 mg/kg/dag (dette repræsenterer ca. 1,5 gange den daglige humane dosis [90 mg] baseret på systemisk optagelse). 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 humane eksponering (se pkt. 4.3 og 4.6).

Etoricoxib udskilles i rottemælk ved koncentrationer ca. 2 gange større end plasmakoncentrationer. 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 (E460)

Calciumhydrogenfosfat (vandfri)

Croscarmellosenatrium

Magnesiumstearat (E572)

Filmovertræk:

Hypromellose (E464)

Lactosemonohydrat

Titandioxid (E171)

Triacetat (E1518)

Carnaubavoks (E903)

Farvestoffer

30 mg, 60 mg og 120 mg tabletter indeholder desuden indigocarmin (E132) og gul jernoxid (E172).

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant

**6.3 Opbevaringstid**

2 år

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Blister pakning af aluminium/PVC

**30 mg, 60 mg, 90 mg:**

Pakningsstørrelser på 28 og 98 tabletter.

**120 mg:**

Pakningsstørrelser på 7 og 28 tabletter.

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**

Strides Nordic ApS

Dronningens Tværgade 9, 3. sal

1302 København

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

30 mg: 70748

60 mg: 70754

90 mg: 70755

120 mg: 70756

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

18. marts 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

22. november 2024