

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

ARCOXIA 30 mg filmdrasjerte tabletter
ARCOXIA 60 mg filmdrasjerte tabletter
ARCOXIA 90 mg filmdrasjerte tabletter
ARCOXIA 120 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 30, 60, 90 eller 120 mg etorikoksib.

Hjelpestoffer:

30 mg: laktose 1,4 mg

60 mg: laktose 2,8 mg

90 mg: laktose 4,2 mg

120 mg: laktose 5,6 mg

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett (tablett).

30 mg tabletter: Blågrønne, epleformede, bikonvekse tabletter preget med "101" på den ene siden og "ACX 30" på den andre.

60 mg tabletter: Mørk grønne, epleformede, bikonvekse tabletter preget med "200" på den ene siden og "ARCOXIA 60" på den andre.

90 mg tabletter: Hvite, epleformede, bikonvekse tabletter preget med "202" på den ene siden og "ARCOXIA 90" på den andre.

120 mg tabletter: Blekgrønne, epleformede, bikonvekse tabletter preget med "204" på den ene siden og "ARCOXIA 120" på den andre.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Symptomatisk behandling av artrose (OA), revmatoid artritt (RA), Bekhterevs sykdom, og ved smerte og tegn på inflammasjon assosiert med akutt urinsyregikt.

Beslutningen om å forskrive en selektiv COX-2-hemmer skal bygge på en vurdering av den enkelte pasients samlede risiko (se pkt. 4.3, 4.4).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

ARCOXIA gis oralt og kan tas med eller uten mat. Effekten av legemidlet kan inntre raskere hvis ARCOXIA tas uten mat. Når rask symptomatisk behandling er nødvendig bør dette tas hensyn til.

Fordi kardiovaskulær risiko ved bruk av etorikoksib kan øke med dose og behandlingsvarighet, skal

kortest mulig behandlingsvarighet og laveste effektive døgndose benyttes. Pasientens behov for symptomlindring og effekten av behandlingen skal revurderes jevnlig, spesielt hos pasienter med artrose (se pkt. 4.3, 4.4, 4.8 og 5.1).

Artrose

Anbefalt dose er 30 mg en gang daglig. Hos noen pasienter hvor dette ikke gir tilstrekkelig symptomlindring, kan en økning av dosen til 60 mg daglig øke effekten. Ved fravær av økt terapeutisk effekt, bør andre behandlingsalternativer vurderes.

Revmatoid artritt

Anbefalt dose er 90 mg en gang daglig.

Akutt urinsyregikt

Anbefalt dose er 120 mg en gang daglig. Etorikoksib 120 mg bør kun tas i perioder med akutte symptomer. I kliniske studier ble etorikoksib gitt i 8 dager ved akutt urinsyregikt.

Bekhterevs sykdom

Anbefalt dose er 90 mg en gang daglig.

Høyere doser enn det som er anbefalt for hver enkelt indikasjon, har enten ikke gitt tilleggseffekt eller er ikke studert. Derfor:

Dosen ved artrose skal ikke overskride 60 mg daglig.

Dosen ved revmatoid artritt og Bekhterevs sykdom skal ikke overskride 90 mg daglig.

Dosen ved urinsyregikt skal ikke overskride 120 mg daglig, begrenset til maksimum 8 dagers behandling.

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig for eldre pasienter. Forsiktighet bør utvises ved bruk av legemidler hos eldre pasienter (se pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med svakt nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score 5–6) bør ikke dosen på 60 mg en gang daglig overstiges, uavhengig av indikasjon. Hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score 7–9) bør ikke dosen på 60 mg **annenhver dag** overstiges, uavhengig av indikasjon. Administrasjon av 30 mg en gang daglig kan også vurderes.

Klinisk erfaring er begrenset spesielt hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon og forsiktighet bør utvises. Det finnes ingen klinisk erfaring hos pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score ≥ 10). Derfor er etorikoksib kontraindisert hos disse pasientene (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Nyreinsuffisiens

Det er ikke nødvendig å justere dosen for pasienter med kreatininclearance ≥ 30 ml/min (se pkt. 5.2). Bruk av etorikoksib hos pasienter med kreatininclearance < 30 ml/min er kontraindisert (se pkt. 4.3 og 4.4).

Barn

Etorikoksib er kontraindisert hos barn og ungdom under 16 år (se pkt. 4.3).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor et eller flere av hjelpestoffene (se pkt. 6.1).

Aktivt magesår eller aktiv gastrointestinal (GI) blødning.

Pasienter som tidligere har hatt bronkospasme, akutt rhinitt, nasale polypper, angioneurotisk ødem, urtikaria eller allergilignende reaksjoner ved bruk av acetylsalisylsyre eller NSAIDs, inkludert COX-2

(cyklooksytgenase-2)-hemmere.

Graviditet og amming (se pkt. 4.6 og 5.3).

Alvorlig leverdysfunksjon (serumalbumin <25 g/l eller Child-Pugh score \geq 10).

Beregnet kreatininclearance <30 ml/min.

Barn og ungdom under 16 år.

Inflammatorisk tarmsykdom.

Kongestiv hjertesvikt (NYHA II-IV).

Pasienter med hypertensjon hvor blodtrykket er vedvarende forhøyet over 140/90 mmHg og ikke er tilfredsstillende kontrollert.

Etablert iskemisk hjertesykdom, perifer arteriesykdom og/eller cerebrovaskulær sykdom.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Gastrointestinale effekter

Det har forekommet komplikasjoner [perforasjoner, sår og blødninger (PUBs)] i øvre gastrointestinaltraktus, noen med fatalt resultat, hos pasienter behandlet med etorikoksib.

Det anbefales å utvise forsiktighet ved behandling av pasienter med økt risiko for å utvikle gastrointestinale komplikasjoner med NSAIDs; eldre, pasienter som samtidig bruker et annet NSAID eller acetylsalisylsyre, eller pasienter med en tidligere gastrointestinal sykdom, slik som sår eller GI-blødning.

Det er en ytterligere økt risiko for gastrointestinale bivirkninger (gastrointestinal sårdannelse eller andre gastrointestinale komplikasjoner), når etorikoksib brukes samtidig med acetylsalisylsyre (selv ved lave doser). En signifikant forskjell i gastrointestinal sikkerhet mellom selektive COX-2-hemmere + acetylsalisylsyre og NSAIDs + acetylsalisylsyre er ikke vist i langtidsstudier (se pkt. 5.1).

Kardiovaskulære effekter

Kliniske studier antyder at legemiddelgruppen selektive COX-2-hemmere kan være assosiert med en risiko for trombotiske hendelser (spesielt hjerteinfarkt og slag) i forhold til placebo og noen NSAIDs. Fordi kardiovaskulær risiko ved bruk av etorikoksib kan øke med dose og behandlingsvarighet, skal kortest mulig behandlingsvarighet og laveste effektive døgndose benyttes. Pasientens behov for symptomlindring og effekten av behandlingen skal revurderes jevnlig, spesielt hos pasienter med artrose (se pkt. 4.2, 4.3, 4.8 og 5.1).

Pasienter med vesentlige risikofaktorer for kardiovaskulære hendelser (f.eks. hypertensjon, hyperlipidemi, diabetes mellitus, røyking) skal kun behandles med etorikoksib etter nøye vurdering (se pkt. 5.1).

Selektive COX-2-hemmere kan ikke erstatte acetylsalisylsyre til profylakse mot kardiovaskulære tromboemboliske sykdommer, på grunn av deres manglende platehemmende effekt. Platehemmende behandling skal derfor ikke avsluttes (se pkt. 4.5 og 5.1).

Renale effekter

Renale prostaglandiner kan spille en kompensatorisk rolle i opprettholdelsen av renal perfusjon. Hos pasienter med nedsatt renal perfusjon kan derfor administrasjon av etorikoksib redusere prostaglandindannelsen og sekundært renal blodgjennomstrømming, og dermed nedsette nyrefunksjonen. Pasienter som tidligere har hatt signifikant nedsatt nyrefunksjon, ukompensert hjertesvikt eller cirrhose er spesielt utsatt. Derfor bør det vurderes om nyrefunksjonen hos disse

pasientene skal monitoreres.

Væskeretensjon, ødem og hypertensjon

Som for andre legemidler som hemmer prostaglandinsyntesen, har væskeretensjon, ødem og hypertensjon blitt observert hos pasienter som bruker etorikoksib. Alle ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs), inkludert etorikoksib, kan bli assosiert med nystartet eller gjentatt kongestiv hjertesvikt. For informasjon angående doserelatert respons for etorikoksib se pkt. 5.1. Det bør utvises forsiktighet hos pasienter med tidligere hjertesvikt, venstre ventrikkeldysfunksjon eller hypertensjon, og hos pasienter som har hatt ødem av annen årsak. Dersom det foreligger kliniske bevis på forverret tilstand hos disse pasientene, bør det settes i gang hensiktsmessige tiltak, inkludert seponering av etorikoksibbehandling.

Etorikoksib kan være assosiert med hyppigere og mer alvorlig hypertensjon enn andre NSAIDs og selektive COX-2-hemmere, spesielt ved høye doser. Derfor bør hypertensjon kontrolleres før behandling med etorikoksib (se pkt. 4.3) og spesiell oppmerksomhet må rettes mot monitorering av blodtrykket i løpet av behandlingen med etorikoksib. Blodtrykket bør kontrolleres innen to uker fra starten av behandlingen og deretter følges opp regelmessig. Hvis blodtrykket øker vesentlig, skal alternativ behandling vurderes.

Hepatiske effekter

Økning i alaninaminotransferase (ALAT) og/eller aspartataminotransferase (ASAT) (ca. tre eller flere ganger høyere enn øvre normalgrense) er rapportert hos cirka 1 % av pasientene som har deltatt i kliniske studier og blitt behandlet med etorikoksib 30, 60 og 90 mg daglig i opptil et år.

Alle pasienter med symptomer og/eller tegn som tyder på leverdysfunksjon, eller som har avgitt en unormal leverfunksjonsprøve, bør overvåkes. Dersom tegn på leverinsuffisiens forekommer eller det oppdages vedvarende unormale leverfunksjonsverdier (tre ganger øvre normalgrense), bør behandlingen med etorikoksib avbrytes.

Generelt

Dersom pasienten blir verre under behandlingen med tanke på noen av hendelsene beskrevet ovenfor, må nødvendige tiltak iverksettes, og seponering av behandlingen med etorikoksib skal vurderes. Hensiktsmessig medisinsk tilsyn bør opprettholdes når etorikoksib brukes av eldre og pasienter med nedsatt nyre-, lever- eller hjertefunksjon.

Det bør utvises forsiktighet når pasienter som er dehydrert starter behandling med etorikoksib. Det anbefales å rehydrere pasienter før behandling med etorikoksib startes.

Det har svært sjelden blitt rapportert om alvorlige hudreaksjoner, noen av dem fatale, inkludert eksfoliativ dermatitt, Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse i sammenheng med bruk av NSAIDs og noen selektive COX-2 (cyclooxygenase-2)-hemmere etter markedsføring (se pkt. 4.8). Pasientene synes å ha høyest risiko for å oppleve disse reaksjonene tidlig i behandlingsperioden; de fleste tilfellene oppstår i løpet av den første behandlingsmåneden. Alvorlige hypersensitivitets-reaksjoner (som anafylakse og angioødem) har blitt rapportert hos pasienter som har fått etorikoksib (se pkt. 4.8). Noen selektive COX-2 hemmere har blitt forbundet med økende risiko for hudreaksjoner hos pasienter med tidligere legemiddelallergi. Etorikoksib skal seponeres ved første tegn til utslett, mukosale lesjoner eller andre tegn til overfølsomhet.

Etorikoksib kan maskere feber og andre tegn på inflammasjon.

Forsiktighet bør utvises når etorikoksib gis sammen med warfarin eller andre orale antikoagulantia (se pkt. 4.5).

Som for andre legemidler som hemmer COX-2, cyclooxygenase/prostaglandin-syntesen, anbefales ikke bruk av etorikoksib hos kvinner som prøver å bli gravide (se pkt. 4.6, 5.1 og 5.3).

ARCOXIA tablett inneholder laktose. Pasienter med sjeldne, arvelige problemer med galaktose

intoleranse, en spesiell form for arvetilstand laktasemangel (Lapp laktase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke bruke denne medisinen.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakodynamiske interaksjoner

Orale antikoagulasjonsmidler: Hos pasienter som var stabilisert på langvarig warfarinbehandling, resulterte administrering av 120 mg etorikoksib daglig i ca. 13 % økning i protrombintid (International Normalized Ratio, INR). Derfor bør protrombintiden INR følges nøye opp hos pasienter som bruker orale antikoagulasjonsmidler, spesielt i de første dagene etter oppstart med etorikoksib eller dersom etorikoksibdosen endres (se pkt. 4.4).

Diuretika, ACE-hemmere og angiotensin II antagonist: NSAIDs kan redusere effekten av diuretika og andre antihypertensive medikamenter. Hos enkelte pasienter med svekket nyrefunksjon (f.eks. dehydrerte pasienter eller eldre pasienter med svekket nyrefunksjon) kan samtidig administrasjon av en ACE-hemmer eller angiotensin II antagonist og legemidler som hemmer cyklooksigenase medføre ytterligere forverring av nyrefunksjonen, medregnet mulig akutt nyresvikt, som vanligvis er reversibel. Disse interaksjonene bør tas i betraktning hos pasienter som behandles med etorikoksib og ACE-hemmere eller angiotensin II antagonist samtidig. Derfor bør kombinasjonen brukes med forsiktighet spesielt hos eldre. Pasientene bør være adekvat hydrert og monitorering av nyrefunksjonen bør vurderes ved start av ledsagende behandling og deretter periodisk.

Acetylsalisylsyre (ASA): I en studie av friske frivillige ved steady-state, hadde en dose på 120 mg etorikoksib daglig ingen virkning på den platehemmende effekten av ASA (81 mg én gang daglig). Etorikoksib kan brukes samtidig med acetylsalisylsyre når det gis doser som ved kardiovaskulær profylakse (lavdose-ASA). Når en lavdose-ASA gis samtidig med etorikoksib kan det imidlertid medføre økt hyppighet av GI-sår eller andre komplikasjoner sammenlignet med bruk av etorikoksib alene. Samtidig administrasjon av etorikoksib og ASA-doser som er høyere enn for dem som gis ved kardiovaskulær profylakse eller med andre NSAIDs, anbefales ikke. (se pkt. 5.1 og 4.4).

Ciklosporin og takrolimus: Selv om denne interaksjonen ikke er studert med etorikoksib, kan samtidig bruk av ciklosporin eller takrolimus med enhver NSAID øke den nefrotoksiske effekten av ciklosporin eller takrolimus. Nyrefunksjonen bør overvåkes når etorikoksib og noen av disse legemidlene brukes samtidig.

Farmakokinetiske interaksjoner

Effekten av etorikoksib på andre legemidlers farmakokinetikk

Litium: NSAIDs reduserer utskillelsen av litium fra nyrene og øker derfor plasmanivået av litium. Hvis nødvendig, overvåk konsentrasjonen av litium i blodet nøye, og juster litiumdosen når kombinasjonen tas og når NSAID seponeres.

Metotreksat: To studier undersøkte effekten av etorikoksib 60, 90 eller 120 mg gitt en gang daglig i sju dager hos pasienter som fikk doser på 7,5–20 mg metotreksat en gang i uken mot revmatoid artritt. Etorikoksibdoser på 60 og 90 mg hadde ingen effekt på plasmakonsentrasjoner av metotreksat eller renal clearance. I én studie hadde ikke etorikoksib 120 mg noen virkning, men i den andre studien førte etorikoksib 120 mg til 28 % økning i plasmakonsentrasjon av metotreksat og 13 % reduksjon i renal clearance av metotreksat. Adekvat monitorering med hensyn på metotreksatrelatert toksisitet er anbefalt, når etorikoksib gis samtidig med metotreksat.

Orale antikonsepsjonsmidler: Etorikoksib 60 mg gitt sammen med et oralt prevensjonsmiddel som inneholder 35 mikrogram etinyløstradiol og 0,5–1 mg noretindron i 21 dager viste en økning i steady-state AUC_{0-24 timer} for etinyløstradiol på 37 %. Etorikoksib 120 mg gitt med det samme orale antikonsepsjonsmiddelet samtidig eller med 12 timers mellomrom, viste en økning i steady-state AUC_{0-24 timer} for etinyløstradiol på 50-60 %. Det bør tas hensyn til denne økningen i

etinyløstradiolkonsentrasjon når man skal velge et oralt antikonsepsjonsmiddel ved samtidig bruk av etorikoksib. En økning i etinyløstradioleksponering kan øke insidens av bivirkninger forbundet med orale antikonsepsjonsmidler (f.eks. tilfeller av venetrombose hos kvinner i risikogruppen).

Hormonbehandling: Administrasjon av etorikoksib 120 mg i 28 dager sammen med hormonpreparat som inneholder konjugert østrogen (0,625 mg PREMARIN (konjugerte østrogener)) økte gjennomsnittets steady-state $AUC_{0-24 \text{ timer}}$ for ukonjugert estrone (41 %), equilin (76 %) og 17- β -østradiol (22 %). Effekten av anbefalte kroniske doser for etorikoksib (30, 60 og 90 mg) er ikke studert. Effekten av etorikoksib 120 mg på eksponeringstid $AUC_{0-24 \text{ timer}}$ for disse østrogenkomponentene i PREMARIN var mindre enn halvparten av effekten observert når konjugert østrogen, PREMARIN, ble administrert alene, og dosen ble økt fra 0,625 til 1,25 mg. Den klinisk signifikansen av disse økningene er ikke kjent, og høyere doser av konjugert østrogen, PREMARIN, er ikke studert i kombinasjon med etorikoksib. Det bør tas hensyn til denne økningen i østrogenkonsentrasjonen, når man velger hormoner ved behandling av menopausen ved samtidig bruk av etorikoksib, da økningen i eksponering av østrogen kan øke risikoen for bivirkninger forbundet med hormonbehandling.

Prednison/prednisolon: I medikamentelle interaksjonsstudier har etorikoksib ikke vist noen klinisk relevante effekter på farmakokinetikken til prednison/prednisolon.

Digoksin: Etorikoksib 120 mg gitt til friske frivillige en gang daglig i 10 dager endret ikke steady-state plasma $AUC_{0-24 \text{ timer}}$ eller renal eliminasjon av digoksin. Det var en økning i digoksin C_{max} (ca. 33 %). Denne økningen er vanligvis uten betydning for de fleste pasienter. Pasienter med høy risiko for digoksintoksisitet bør imidlertid overvåkes for dette når etorikoksib og digoksin gis samtidig.

Effekten av etorikoksib på legemidler metabolisert av sulfotransferaser

Etorikoksib er en hemmer av human sulfotransferaseaktivitet, særlig SULT1E1, og har vist å øke serumkonsentrasjonen av etinyløstradiol. Da kjennskapet til effekten av flere sulfotransferaser er begrenset og de kliniske konsekvensene for mange legemidler fremdeles undersøkes, er det klokt å utøve forsiktighet når etorikoksib gis sammen med andre legemidler som primært metaboliseres av humane sulfotransferaser (f.eks. oral salbutamol og minoksidil).

Effekten av etorikoksib på legemidler metabolisert av CYP-isoenzymer

Basert på *in vitro*-studier er det ikke forventet at etorikoksib vil hemme cytokrom P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eller 3A4. I en studie av friske personer ble hepatisk CYP3A4-aktivitet, påvist ved erytromycin pustetest, ikke endret ved daglig administrasjon av etorikoksib 120 mg.

Effekten av andre legemidler på farmakokinetikken til etorikoksib

Etorikoksib metaboliseres hovedsakelig via CYP-enzymene. CYP3A4 synes å medvirke i metabolismen av etorikoksib *in vivo*. *In vitro* studier indikerer at CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 og CYP2C19 også kan katalysere hoved metabolismeveien, men deres kvantitative roller er ikke undersøkt *in vivo*.

Ketokonazol: Ketokonazol, en potent hemmer av CYP3A4, dosert med 400 mg én gang daglig i 11 dager til friske frivillige, hadde ingen klinisk relevant effekt på enkeltdose-farmakokinetikken til 60 mg etorikoksib (43 % økning av AUC).

Rifampicin: Når etorikoksib ble gitt sammen med rifampicin, en potent inducer av CYP-enzymene, sank plasmakonsentrasjonen av etorikoksib med 65 %. Denne interaksjonen kan resultere i tilbakefall av symptomer når etorikoksib og rifampicin gis samtidig. Selv om denne informasjonen kan tilsa bruk av høyere dose av etorikoksib er dette ikke anbefalt grunnet manglende studier av høyere doser enn anbefalt for hver indikasjon i kombinasjon med rifampicin (se pkt. 4.2).

Antacida: Antacida har ingen klinisk relevant virkning på farmakokinetikken til etorikoksib.

4.6 Graviditet og amming

Graviditet

Som for andre legemidler som hemmer COX-2, anbefales ikke etorikoksib til kvinner som planlegger å bli gravide.

Ingen kliniske data er tilgjengelig ved bruk av etorikoksib hos gravide. Studier i dyr har vist reproduksjonstoksicitet (se pkt. 5.3). Mulig risiko under svangerskap hos mennesker er ukjent. Som for andre preparater som hemmer prostaglandinsyntesen, kan etorikoksib føre til nedsatt reaktivitet og prematur lukking av ductus arteriosus i løpet av siste trimester. Etorikoksib er kontraindisert under svangerskapet (se pkt. 4.3). Behandling med etorikoksib skal avsluttes, hvis kvinnen blir gravid.

Amming

Det er ikke kjent om etorikoksib utskilles i morsmelken hos mennesker. Etorikoksib skilles ut i melken hos diegivende rotter. Kvinner som bruker etorikoksib skal ikke amme. (Se pkt. 4.3 og 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Det er ikke utført studier som viser om etorikoksib påvirker evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Pasienter som opplever svimmelhet, vertigo eller somnolens når de bruker etorikoksib, bør ikke kjøre bil og ikke bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sikkerheten til etorikoksib er evaluert hos 7152 personer i kliniske studier, inkludert 4614 pasienter med artrose (OA), revmatoid artritt (RA), kroniske smerter i korsryggen eller Bekhterevs sykdom (ca. 600 pasienter med OA eller RA ble behandlet i ett år eller lenger).

I kliniske studier var bivirkningsprofilen liknende for OA- og RA-pasienter, som ble behandlet med etorikoksib i ett år eller lenger.

I en klinisk studie med pasienter med akutt urinsyregikt ble pasientene behandlet med etorikoksib 120 mg en gang daglig i åtte dager. Bivirkningsprofilen i denne studien var generelt liknende den som ble rapportert i de kombinerte studiene for pasienter med OA, RA og kroniske smerter i korsryggen.

I et endepunktsstudieprogram (MEDAL) designet for å evaluere kardiovaskulær sikkerhet, ble data fra tre studier med aktivt sammenligningspreparat slått sammen. Det deltok til sammen 17 412 pasienter med OA eller RA som ble behandlet med etorikoksib (60 mg eller 90 mg) i gjennomsnittlig 18 måneder. Sikkerhetsdataene og detaljene fra dette studieprogrammet er presentert under pkt. 5.1.

De følgende bivirkninger er rapportert med en hyppighet større enn placebo i kliniske studier hos pasienter med OA, RA, kroniske smerter i korsryggen eller Bekhterevs sykdom behandlet med etorikoksib 60 mg eller 90 mg i opptil 12 uker, eller i MEDAL studieprogrammet, eller ved bruk etter markedsføring:

[*Svært vanlige* ($\geq 1/10$), *Vanlige* ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) *Mindre vanlige* ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), *Sjeldne* ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), *Svært sjeldne* ($< 1/10\ 000$), *ikke kjent* (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data)]

Infeksiøse og parasittære sykdommer:

Mindre vanlige: gastroenteritt, infeksjon i de øvre luftveier, urinveisinfeksjon.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer:

Mindre vanlige: anemi (primært assosiert med gastrointestinal blødning), leukopeni, trombocytopeni.

Forstyrrelser i immunsystemet:

Svært sjeldne: Overfølsomhetsreaksjoner, inkludert angioødem, anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner inkludert sjokk.

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer:

Vanlig: ødem/væskeretensjon.

Mindre vanlige: nedsatt eller økt av appetitt, vektøkning.

Psykiatriske lidelser:

Mindre vanlige: angst, depresjon, nedsatt mental klarhet/årvåkenhet.

Svært sjeldne: forvirring, hallusinasjoner.

Ikke kjent: rastløshet

Nevrologiske sykdommer:

Vanlige: svimmelhet, hodepine.

Mindre vanlige: smaksforandring, insomnia, parestesi/hypestesi, somnolens.

Øyesykdommer:

Mindre vanlige: tåkesyn, konjunktivitt.

Sykdommer i øre- og labyrint:

Mindre vanlige: tinnitus, vertigo.

Hjertesykdommer:

Vanlige: palpitasjoner.

Mindre vanlige: atrieflimmer, kongestiv hjertesvikt, uspesifikke EKG-forandringer, angina poectoris, hjerteinfarkt*.

Ikke kjent: takykardi, arytmi.

Karsykdommer:

Vanlig: hypertensjon.

Mindre vanlige: rødming, cerebrovaskulær hendelse*, transitorisk iskemisk angrep (TIA).

Svært sjeldne: hypertensiv krise.

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum:

Mindre vanlige: hoste, dyspné, neseblødning.

Svært sjeldne: bronkospasmer.

Gastrointestinale sykdommer:

Vanlige: Gastrointestinale lidelser (f.eks. abdominal smerte, flatulens og halsbrann), diaré, dyspepsi, epigastrisk ubehag, kvalme.

Mindre vanlige: oppblåst mage, syrerrefluks, endret tarmbevegelsesmønster, obstipasjon, tørr munn, gastroduodenalt ulcus, irritabel tarmsyndrom, øsofagitt, munnsår, oppkast, gastritt.

Svært sjeldne: peptisk sår inkludert gastrointestinal perforasjon og blødning (hovedsakelig hos eldre).

Ikke kjent: pankreatitt.

Sykdommer i lever og galleveier:

* Basert på analyser av placebo og aktivt kontrollerte langtidsstudier har selektive COX-2 hemmere blitt assosiert med en økende risiko for trombotiske arterielle hendelser inkludert hjerteinfarkt og slag. Det er usannsynlig at den absolutte økningen i risiko for slike hendelser vil overstige 1 % per år basert på eksisterende data (mindre vanlige).

Vanlige: økninger i ALAT og ASAT

Svært sjeldne: hepatitt.

Ikke kjent: gulsot.

Hud- og underhudssykdommer:

Vanlige: ekkymose.

Mindre vanlige: ansiktsødem, utslett.

Svært sjeldne: urtikaria, Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse.

Ikke kjent: erytem

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:

Mindre vanlige: muskeltremper/-spasmer, smerter/stivhet i muskel/skjelett.

Sykdommer i nyre- og urinveier:

Mindre vanlig: proteinuri, økt serumkreatinin.

Svært sjeldne: nedsatt nyrefunksjon, inkludert nyresvikt (se pkt. 4.4).

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:

Vanlige: asteni/fatigue, influensalignende sykdom.

Mindre vanlig: brystmerter.

Undersøkelser:

Mindre vanlig: forhøyede nivåer av BUN (blod-urea-nitrogen), økning av kreatininfosfokinase, hyperkalemi, økning av urinsyre.

Sjeldne: reduksjon av natrium i blodet.

Følgende alvorlige bivirkninger er rapportert i forbindelse med bruk av NSAIDs og kan ikke utelukkes for etorikoksib: nefrotoksisitet inkludert interstitiell nefritt og nefrotisk syndrom; levertoksisitet inkludert leversvikt.

4.9 Overdosering

I kliniske studier er det gitt enkeltdoser opptil 500 mg etorikoksib og flerdoser opptil 150 mg/dag i 21 dager uten signifikante symptomer på overdosering. Det har blitt rapportert om akutte overdoser av etorikoksib, selv om det i de fleste tilfellene ikke ble rapportert bivirkninger. De vanligste bivirkningene var i samsvar med sikkerhetsprofilen for etorikoksib (f.eks. gastrointestinale bivirkninger, kardiorenale bivirkninger).

Ved overdose igangsettes vanlige støttetiltak, f.eks. fjerning av uabsorbert materiale fra fordøyelseskanalen, klinisk overvåking og igangsetting av symptomatisk behandling dersom nødvendig.

Etorikoksib kan ikke dialyseres ved hemodialyse. Det er ukjent om etorikoksib kan dialyseres ved peritoneal dialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiinflammatoriske og antireumatiske midler, ikke-steroider, koksiber, ATC-kode: M01A H05.

Virkningsmekanisme

Etorikoksib er en oral, selektiv cyklooksygenase-2 (COX-2)-hemmer innenfor det kliniske doseringsområdet.

Gjennomgående i flere kliniske farmakologistudier, ga ARCOXIA doseavhengig hemming av COX-2 uten hemming av COX-1 ved doser opptil 150 mg daglig. Etorikoksib hemmet ikke prostaglandinsyntesen i magesekken, og hadde ingen effekt på blodplatefunksjonen.

Cyklooksigenase er ansvarlig for dannelsen av prostaglandiner. To isoformer, COX-1 og COX-2, er identifisert. COX-2 er den isoformen av enzymet som lar seg indusere av pro-inflammatoriske stimuli og antas primært å være ansvarlig for syntesen av prostanoide mediatorer for smerte, inflammasjon og feber. COX-2 er også involvert i eggløsning, implantasjon og lukking av ductus arteriosus, regulering av nyrefunksjon og funksjoner i sentralnervesystemet (feberinduksjon, smerteoppfattelse og kognitiv funksjon). Det kan også spille en rolle i legingen av sår. COX-2 er identifisert i vev rundt magesår hos mennesker, men dets relevans for leging av sår er ikke klarlagt.

Effekt

Hos pasienter med artrose (OA) ga etorikoksib 60 mg en gang daglig signifikant forbedring av smerter, og pasienten vurderte også selv tilstanden som betydelig bedre. Disse gunstige effektene ble observert så tidlig som den andre behandlingsdagen og varte i opptil 52 uker. Studier med 30 mg en gang daglig hadde bedre effekt enn placebo i løpet av en 12 ukers behandlingsperiode (ved bruk av lignende evaluering som i studiene nevnt ovenfor). I en doseområde studie hadde etorikoksib 60 mg signifikant høyere bedring enn 30 mg for all de 3 primære endepunktene i løpet av 6 ukers behandling. 30 mg dosen har ikke blitt undersøkt ved artrose i hendene.

Hos pasienter med revmatoid artritt (RA) ga etorikoksib 90 mg en gang daglig signifikante forbedringer av smerter, betennelse og mobilitet. Disse gunstige effektene vedvarte i hele den tolv uker lange behandlingsperioden.

Pasienter som fikk akutt urinsyregiktanfall opplevde at etorikoksib 120 mg en gang daglig i en åttedagers behandlingsperiode ga en lindring av moderate til ekstreme leddsmerter og betennelse som var sammenlignbar med indometacin 50 mg tre ganger daglig. Smertelindring ble observert så tidlig som fire timer etter behandlingsstart.

Hos pasienter med Bekhterevs sykdom, ga etorikoksib 90 mg en gang daglig signifikant forbedring i ryggsmarter, betennelse, stivhet og funksjon. Den kliniske fordelene til etorikoksib ble sett så tidlig som den andre dagen med behandling etter behandlingsstart og vedvarte i hele den 52 uker lange behandlingsperioden.

Studier laget spesielt for å måle når effekten av etorikoksib inntrer, viste at effekten inntrådte så tidlig som 24 minutter etter at dosen ble gitt.

Sikkerhet

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

MEDAL programmet var et prospektivt designet studieprogram for å vurdere kardiovaskulær sikkerhet hvor data fra de 3 studiene MEDAL, EDGE II og EDGE ble slått sammen. Disse studiene var randomiserte, dobbeltblinde og med aktivt sammenligningspreparat.

MEDAL studien var en kardiovaskulær endepunktsdrevet studie hvor 17 804 OA og 5700 RA pasienter ble behandlet med etorikoksib 60 mg (OA) eller 90 mg (OA og RA) eller diklofenak 150 mg daglig i gjennomsnittlig 20,3 måneder (maksimum 42,3 måneder, median 21,3 måneder). I denne studien ble bare alvorlige bivirkninger og seponering pga. bivirkninger registrert.

I EDGE og EDGE II studiene ble gastrointestinal tolerabilitet for etorikoksib sammenlignet med diklofenak. I EDGE studien deltok 7111 OA pasienter som ble behandlet med 90 mg etorikoksib daglig (1,5 ganger den anbefalte dosen for OA) eller diklofenak 150 mg daglig i gjennomsnittlig 9,1 måneder (maksimum 16,6 måneder, median 11,4 måneder). I EDGE II studien deltok 4086 RA pasienter som ble behandlet med etorikoksib 90 mg eller diklofenak 150 mg daglig i gjennomsnittlig 19,2 måneder

(maksimum 33,1 måneder, median 24 måneder).

Til sammen deltok 34 701 pasienter i MEDAL programmet. Pasientene hadde OA eller RA og ble behandlet i gjennomsnittlig 17,9 måneder (maksimum 42,3 måneder, median 16,3 måneder). Ca. 12 800 av pasientene fikk behandling i mer enn 24 måneder. Pasientene som deltok i studiene hadde et vidt spekter av kardiovaskulære og gastrointestinale risikofaktorer ved baseline. Pasienter som nylig hadde hatt hjerteinfarkt, fått koronararterie bypass graft eller hadde hatt perkutan koronar intervensjon de siste 6 månedene før studiestart fikk ikke delta i studiene. Gastroprotektive legemidler og lav dose acetylsalisylsyre kunne brukes i studiene.

Generell sikkerhet:

Det var ingen signifikant forskjell i hyppigheten av kardiovaskulære trombotiske hendelser mellom etorikoksib og diklofenak. Kardiorenale bivirkninger ble sett oftere med etorikoksib enn med diklofenak og denne effekten var dose avhengig (se spesifikke resultater nedenfor). Gastrointestinale bivirkninger og lever bivirkninger ble sett signifikant oftere med diklofenak enn med etorikoksib. Forekomsten av bivirkninger i EDGE og EDGE II og av bivirkninger ansett som alvorlige eller som førte til seponering i MEDAL studien, var høyere for etorikoksib enn for diklofenak.

Resultater angående kardiovaskulær sikkerhet:

Hyppigheten av bekreftede alvorlige kardiovaskulære bivirkninger (kardiale, cerebrovaskulære og perifere vaskulære hendelser) var sammenlignbare for etorikoksib og diklofenak. Dataene er oppsummert i tabell 1. Det var ingen statistisk signifikant forskjell i hyppigheten av trombotiske hendelser mellom etorikoksib og diklofenak for alle subgruppene som ble analysert, inkludert pasientkategorier fordelt over en rekke kardiovaskulære risiki ved baseline. Vurdert hver for seg var den relative risikoen for bekreftede alvorlige trombotiske kardiovaskulære bivirkninger sammenlignbare for etorikoksib 60 mg og 90 mg og diklofenak 150 mg.

Tabell 1: Hyppigheten av bekreftede trombotiske kardiovaskulære hendelser (totalt i MEDAL programmet)			
	Etorikoksib (N=16 819) 25 836 Pasientår	Diklofenak (N=16 483) 24 766 Pasientår	Sammenligning mellom behandlingsgruppene
	Hyppighet[†] (95 % CI)	Hyppighet[†] (95 % CI)	Relativ risiko (95 % CI)
Bekreftede alvorlige trombotiske kardiovaskulære bivirkninger			
Per-protokoll	1,24 (1,11, 1,38)	1,30 (1,17, 1,45)	0,95 (0,81, 1,11)
Behandlingsintensjon	1,25 (1,14, 1,36)	1,19 (1,08, 1,30)	1,05 (0,93, 1,19)
Bekreftede kardiiale hendelser			
Per-protokoll	0,71 (0,61, 0,82)	0,78 (0,68, 0,90)	0,90 (0,74, 1,10)
Behandlingsintensjon	0,69 (0,61, 0,78)	0,70 (0,62, 0,79)	0,99 (0,84, 1,17)
Bekreftede cerebrovaskulære hendelser			
Per-protokoll	0,34 (0,28, 0,42)	0,32 (0,25, 0,40)	1,08 (0,80, 1,46)
Behandlingsintensjon	0,33 (0,28, 0,39)	0,29 (0,24, 0,35)	1,12 (0,87, 1,44)
Bekreftede perifere vaskulære hendelser			
Per-protokoll	0,20 (0,15, 0,27)	0,22 (0,17, 0,29)	0,92 (0,63, 1,35)
Behandlingsintensjon	0,24 (0,20, 0,30)	0,23 (0,18, 0,28)	1,08 (0,81, 1,44)
[†] Hendelser per 100 Pasientår; CI=konfidensintervall N=totalt antall pasienter inkludert i per-protokoll populasjonen Per-protokoll: alle hendelser på studiemedisin eller i løpet av 14 dager etter avsluttet behandling (untatt: pasienter som brukte < 75 % av sin studiemedisin eller brukte ikke-studie NSAIDs > 10 % av tiden). Behandlingsintensjon: alle bekreftede hendelser inntil slutten av studien (inkludert pasienter som var potensielt eksponert for ikke-studie intervensjoner etter avsluttet studiemedisin). Totalt antall pasienter randomisert, n=17 412 på etorikoksib og 17 289 på diklofenak.			

Kardiovaskulær mortalitet, så vel som total mortalitet, var sammenlignbar mellom etorikoksib og diklofenak behandlingsgruppene.

Kardiorenale hendelser:

Ca. 50 % av pasientene inkludert i MEDAL studien hadde hypertensjon i anamnesen ved baseline. I studien var insidensen for seponering pga hypertensjonrelaterte bivirkninger statistisk signifikant høyere for etorikoksib enn for diklofenak. Insidensen av kongestiv hjertesvikt (seponering og alvorlige hendelser) var like høy for etorikoksib 60 mg som for diklofenak 150 mg, men var høyere for etorikoksib 90 mg enn for 150 mg diklofenak (statistisk signifikant for 90 mg etorikoksib vs. 150 mg diklofenak i MEDAL OA gruppen). Insidensen av bekreftet kongestiv hjertesvikt bivirkninger (hendelser som var alvorlige og førte til sykehusinnleggelse eller et besøk hos legevakten) var ikke signifikant høyere med etorikoksib enn med diklofenak 150 mg. Denne effekten var doseavhengig. Insidensen av seponering pga. ødemrelaterte bivirkninger var høyere for etorikoksib enn for diklofenak 150 mg. Denne effekten var doseavhengig (statistisk signifikant for etorikoksib 90 mg men ikke for etorikoksib 60 mg).

De kardiorenale resultatene fra EDGE og EDGE II var i overensstemmelse med resultatene beskrevet for MEDAL studien.

I hver enkelt studie i MEDAL programmet for etorikoksib (60 mg eller 90 mg), var den absolutte insidensen for seponering i hvilken som helst av behandlingsgruppene opp til 2,6 % for hypertensjon, opp til 1,9 % for ødem, og opp til 1,1 % for kongestiv hjertesvikt, med høyere frekvens av seponering med etorikoksib 90 mg enn med etorikoksib 60 mg.

MEDAL programmet gastrointestinale tolerabilitetsresultater:

En signifikant lavere hyppighet av seponering på grunn av en klinisk (f.eks. dyspepsi, magesmerter, ulcer) gastrointestinal bivirkninger ble sett for etorikoksib sammenlignet med diklofenak innenfor hver av de tre studiene i MEDAL programmet. Hyppigheten av seponering på grunn av alvorlige kliniske gastrointestinale hendelser per hundre pasientår i løpet av hele studieperioden var som følger: 3,23 for etorikoksib og 4,96 for diklofenak i MEDAL studien, 9,12 for etorikoksib og 12,28 for diklofenak i EDGE studien, og 3,71 for etorikoksib og 4,81 for diklofenak i EDGE II studien.

MEDAL programmet gastrointestinale sikkerhetsresultater:

Definisjonen på de samlede øvre gastrointestinale hendelsene var perforasjoner, ulcerasjoner og blødninger. Undergruppen av de samlede øvre gastrointestinale hendelsene regnet som kompliserte, inkluderte perforasjoner, obstruksjoner og kompliserte blødninger. Undergruppen av de samlede øvre gastrointestinale hendelsene regnet som ukompliserte inkluderte ukompliserte blødninger og ukompliserte ulcere. En signifikant lavere hyppighet av samlede øvre gastrointestinale hendelser ble sett med etorikoksib sammenlignet med diklofenak. Det var ingen signifikant forskjell mellom etorikoksib og diklofenak i hyppigheten av kompliserte bivirkninger. For undergruppen av øvre gastrointestinale hemorragiske (blødende) hendelser (både kompliserte og ukompliserte), var det ingen signifikant forskjell mellom etorikoksib og diklofenak. Fordelen sett for etorikoksib for øvre gastrointestinale hendelser sammenlignet med diklofenak var ikke statistisk signifikant hos pasienter som samtidig brukte en lav dose acetylsalisylsyre (ca. 33 % av pasientene).

Hyppigheten per hundre pasientår for bekreftede kompliserte og ukompliserte kliniske øvre gastrointestinale hendelser (perforasjoner, ulcerasjoner og blødninger (PUBs)) var 0,67 (95 % CI 0,57, 0,77) med etorikoksib og 0,97 (95 % CI 0,85, 1,10) med diklofenak, som gir en relativ risiko på 0,69 (95 % CI 0,57, 0,83).

Hyppigheten for bekreftede øvre gastrointestinale hendelser hos eldre pasienter ble evaluert, og den største reduksjonen ble sett hos pasienter > 75 år (1,35 [95 % CI 0,94, 1,87] vs. 2,78 [95 % CI 2,14, 3,56] hendelser per hundre pasientår for henholdsvis etorikoksib og diklofenak.

Hyppigheten av bekreftede nedre gastrointestinale kliniske bivirkninger (små eller store perforasjoner i tarmen, obstruksjon eller hemorragi (blødning), POBs)) var ikke signifikant forskjellig for etorikoksib og diklofenak.

MEDAL programmet hepatiske sikkerhetsresultater:

Etorikoksib ble assosiert med en lavere hyppighet av seponering på grunn av bivirkninger relatert til leveren som var statistisk signifikant sammenlignet med diklofenak. I det samlede MEDAL programmet seponerte 0,3 % av pasientene på etorikoksib og 2,7 % av pasientene på diklofenak behandlingen på grunn av leverrelaterte bivirkninger. Hyppigheten per hundre pasientår var 0,22 for etorikoksib og 1,84 for diklofenak (p-verdien var < 0,001 for etorikoksib vs. diklofenak). Likevel var de fleste leverrelaterte bivirkninger i MEDAL programmet ikke alvorlige.

Ytterligere trombotiske kardiovaskulære sikkerhetsdata

I kliniske studier utenom studiene i MEDAL programmet, ble cirka 3100 pasienter behandlet med ≥ 60 mg etorikoksib daglig i tolv uker eller lenger. Det var ingen merkbar forskjell i hyppigheten av bekreftede alvorlige trombotiske kardiovaskulære forstyrrelser mellom pasienter som fikk ≥ 60 mg etorikoksib, placebo eller NSAIDs bortsett fra naproksen. Hyppigheten av disse lidelsene var likevel høyere hos pasienter som fikk etorikoksib sammenliknet med pasienter som fikk naproksen 500 mg to ganger daglig. Forskjellen i platehemming mellom enkelte COX-1-hemmende NSAIDs og selektive COX-2-hemmere kan være av klinisk betydning hos pasienter som er utsatt for tromboemboliske hendelser. COX-2-hemmere reduserer dannelsen av systemisk (og derfor muligens endotel) prostacyclin uten effekt på blodplatethromboxan. Klinisk relevans av disse observasjonene er ikke fastslått.

Ytterligere gastrointestinale sikkerhetsdata

I tolvukers dobbeltblindede endoskopistudier var den kumulative insidensen av gastroduodenal ulcerasjon signifikant lavere hos pasienter som ble behandlet med etorikoksib 120 mg en gang daglig

enn hos pasienter som ble behandlet med enten naproksen 500 mg to ganger daglig eller ibuprofen 800 mg tre ganger daglig. Etorikoksib hadde høyere insidens av ulcerasjon sammenlignet med placebo.

Nyrefunksjonsstudie hos eldre

I en dobbelblind randomisert placebokontrollert studie med parallelle grupper ble effekten av etorikoksib (90 mg), celekoksib (200 mg to ganger daglig), naproksen (500 mg to ganger daglig) og placebo evaluert etter 15 dagers behandling med hensyn på utskillelse av natrium i urinen, blodtrykk og andre parametre knyttet til nyrefunksjonen hos personer i alderen 60 til 85 år som fikk 200 mEq natrium/dag i maten. Etorikoksib, celekoksib og naproksen hadde lik effekt på utskillelsen av natrium i urinen i løpet av 2 ukers behandling. Alle de aktive sammenligningspreparatene viste en økning i systolisk blodtrykk i forhold til placebo, men etorikoksib viste en statistisk signifikant økning på dag 14 sammenlignet med celekoksib og naproksen (gjennomsnittsendringer fra grunnlinjen for systolisk blodtrykk: etorikoksib 7,7 mmHg, celekoksib 2,4 mmHg, naproksen 3,6 mmHg).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etorikoksib som gis oralt absorberes godt. Absolutt biotilgjengelighet er ca. 100 %. Etter dosering av 120 mg en gang daglig til steady-state, ble maksimal plasmakonsentrasjon (geometrisk middelverdi $C_{max} = 3,6 \mu\text{g/ml}$) observert etter ca. 1 time (T_{max}) etter administrasjon hos fastende voksne.

Geometrisk middelverdi for arealet under kurven ($AUC_{0-24\text{timer}}$) var $37,8 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$. Etorikoksib har lineære farmakokinetiske egenskaper innenfor de kliniske dosene.

Dosering med mat (fettrikt måltid) hadde ingen effekt på graden av absorpsjon av etorikoksib etter administrasjon av 120 mg dose. Hastigheten av absorpsjonen ble påvirket, noe som resulterte i 36 % reduksjon i C_{max} og en økning av T_{max} med 2 timer. Disse dataene anses ikke å være klinisk signifikante. I kliniske studier ble etorikoksib administrert uten hensyn til matinntak.

Distribusjon

Ca. 92 % av etorikoksib er bundet til humant plasmaprotein ved konsentrasjoner på 0,05–5 $\mu\text{g/ml}$.

Distribusjonsvolumet ved steady-state (V_{dss}) var ca. 120 liter hos mennesker.

Etorikoksib passerer placenta hos rotter og kaniner og blod-hjernebarrieren hos rotter.

Metabolisme

Etorikoksib blir metabolisert i stor grad og < 1 % av en dose gjenfinnes i urin som uforandret substans. Det metaboliseres til 6'-hydroksymetylderivat, hovedsakelig katalysert av CYP-enzymene. CYP3A4 ser ut til å medvirke i metabolismen av etorikoksib *in vivo*. *In vitro* studier indikerer at CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 og CYP2C19 også kan katalysere hovedruten i metabolismen, men deres kvantitative roller *in vivo* er ikke undersøkt.

Fem metabolitter er identifisert hos mennesker. Hovedmetabolittene er 6'-karboksylsyrederivat av etorikoksib dannet ved videre oksidering av 6'-hydroksymetylderivatet. Disse hovedmetabolittene viser enten ingen målbar aktivitet eller er bare svakt aktive som COX-2-hemmere. Ingen av disse metabolittene hemmer COX-1.

Eliminasjon

Etter administrering av en intravenøs enkeltdose på 25 mg radiomerket etorikoksib til friske personer, ble 70 % av radioaktiviteten gjenfunnet i urinen og 20 % i fæces, mesteparten som metabolitter. Mindre enn 2 % ble gjenfunnet som uforandret stoff.

Eliminasjon av etorikoksib foregår hovedsakelig ved metabolisering fulgt av renal utskillelse. Steady-state-konsentrasjoner av etorikoksib nås innen sju dager ved administrasjon av 120 mg en gang daglig, med en akkumulasjonsratio på ca. 2. Dette svarer til en halveringstid på ca. 22 timer. Plasmaclearance er estimert til ca. 50 ml/min etter en intravenøs dose på 25 mg.

Pasientfaktorer

Eldre: Farmakokinetikken hos eldre (65 år og eldre) ligner den hos yngre.

Kjønn: Farmakokinetikken til etorikoksib er sammenlignbar hos menn og kvinner.

Nedsatt leverfunksjon: Pasienter med svakt nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score 5–6) som fikk etorikoksib 60 mg en gang daglig, hadde ca. 16 % høyere gjennomsnittlig AUC sammenlignet med friske personer gitt samme dosering. Pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score 7–9) som fikk en enkeltdose etorikoksib 60 mg **annenhver dag** hadde tilsvarende gjennomsnittlige AUC som friske personer som fikk 60 mg etorikoksib en gang daglig. Etorikoksib 30 mg har ikke blitt undersøkt i denne populasjonen. Det finnes ingen kliniske eller farmakokinetiske data for pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score ≥ 10). (Se pkt. 4.2 og 4.3).

Nyreinsuffisiens: Farmakokinetikken til en enkeltdose etorikoksib 120 mg hos pasienter med moderat til alvorlig nyreinsuffisiens og pasienter med terminal nyresykdom som ble behandlet med hemodialyse var ikke signifikant forskjellig fra den hos friske personer. Hemodialyse bidro ubetydelig til eliminasjonen (dialyseclearance ca. 50 ml/min). (Se pkt. 4.3 og 4.4).

Barn: Farmakokinetikken til etorikoksib er ikke undersøkt hos barn (< 12 år).

I en farmakokinetisk studie (n = 16) utført på ungdommer (12–17 år) ble ungdommene som veide 40–60 kg gitt 60 mg etorikoksib en gang daglig, og ungdommer > 60 kg ble gitt 90 mg etorikoksib en gang daglig. De farmakokinetiske egenskapene var sammenlignbare med de farmakokinetiske egenskapene til voksne som ble gitt 90 mg etorikoksib en gang daglig. Sikkerhet og effekt av etorikoksib er ikke fastslått for barn. (Se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I prekliniske studier er det vist at etorikoksib ikke har gentoksiske virkninger. Etorikoksib hadde ingen karsinogene virkninger på mus. Rotter utviklet hepatocellulære og tyroidea-follikulære celleadenomer ved > 2 ganger dagsdosen hos mennesker (90 mg), basert på systemisk daglig eksponering i ca. to år. Hepatocellulære og tyroidea-follikulære celleadenomer observert i rotter antas å være en konsekvens av en spesifikk mekanisme hos rotter relatert til hepatisk CYP-enzym induksjon. Etorikoksib er ikke vist å forårsake hepatisk CYP3A-enzyminduksjon hos mennesker.

Hos rotter økte gastrointestinal toksisitet av etorikoksib med dose og eksponeringstid. I toksisitetsstudier utført i 14 uker forårsaket etorikoksib gastrointestinale sår ved høyere eksponering enn hos mennesker ved terapeutisk dose. I toksisitetsstudier utført i 53 og 106 uker, så man også gastrointestinale sår ved eksponeringer som var sammenlignbare med det man ser hos mennesker ved terapeutisk dose. Hos hunder ble renale og gastrointestinale uregelmessigheter sett ved høy eksponering.

Etorikoksib var ikke teratogen i reproduksjonstoksiske studier utført på rotter ved doser på 15 mg/kg/dag (dette representerer ca. 1,5 ganger dagsdose hos mennesker [90 mg] basert på systemisk eksponering). Hos kaniner ble det observert behandlingsrelatert økning i kardiovaskulære misdannelser ved eksponering som var mindre enn klinisk eksponering ved den daglige dosen hos mennesker (90 mg). Det ble likevel ikke observert noen behandlingsrelaterte misdannelser av fostre verken utvendig eller på skjelettet. Hos rotter og kaniner, var det en doseavhengig økning av postimplantasjonstap ved eksponeringer større enn eller lik 1,5 ganger den menneskelige eksponeringen (se pkt. 4.3 og 4.6).

Etorikoksib utskilles i melk hos diegivende rotter i konsentrasjoner som er nesten 2 ganger så høy som konsentrasjonen i plasma. Det var en reduksjon i kroppsvekten til ungene som var eksponert for etorikoksib under diing.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kjerne:

Kalsiumhydrogenfosfat (vannfritt)

Krysskarmellosenatrium

Magnesiumstearat

Cellulose, mikrokrySTALLINSK

Drasjering:

Karnaubavoks,

Laktosemonohydrat

Hypromellose

Titandioksid (E171)

Triacetin

30-, 60- og 120 mg tablettene inneholder også indigotin (E 132) og gult jernoksid (E 172).

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Boks: Holde boksen tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

Blister: Oppbevares i originalpakken for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

30 mg

Aluminium/aluminiumblister i pakninger som inneholder 2, 7, 14, 20, 28 tabletter, eller flerpakning som inneholder 98 tabletter (2 pakninger med 49 tabletter).

60, 90 og 120 mg

Aluminium/aluminiumsblister i pakninger som inneholder 2, 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 100 tabletter, eller flerpakning som inneholder 98 tabletter (2 pakninger med 49 tabletter).

Aluminium/aluminiumsblister (endose) i pakninger på 50 eller 100 tabletter.

Hvite, runde, plastbokser av HDPE med hvitt polypropylenlokk som inneholder 30 tabletter og to beholdere med 1 gram tørremiddel eller 90 tabletter og to beholdere med 1 gram tørremiddel.

Alle pakningsstørrelser er ikke nødvendigvis markedsført.

6.6 Instruksjoner vedrørende bruk og håndtering

Ingen spesielle krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Merck Sharp & Dohme B.V., P.B. 581, 2003 P.C. Haarlem, Nederland.

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

30 mg: 06-4274
60 mg: 02-1050
90 mg: 02-1051
120 mg: 02-1052

9. MT-DATO FOR FØRSTE GANG/SISTE FORNYELSE

30 mg: 2008-07-15
60, 90 og 120 mg: 2002-07-05 / 2007-02-13

10. OPPDATERINGSDATO

23.05.2011