

BILAG I

**FORTEGNELSE OVER LÆGEMIDLERNES NAVNE, LÆGEMIDDELFORM, STYRKE,
INDGIVELSESVej, ANSØGER, INDEHAVERE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE I
MEDLEMSSTATERNE**

Medlemsstat	Indehaver af markedsføringstilladelse	Særnavn	Styrke	Lægemiddelform	Indgivelsesvej
Østrig	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau - City - Straße 6 A-1220 Wien Austria	Arcoxia	90 mg	filmovertrukne tabletter	oral anvendelse
Belgien	Merck Sharp and Dohme Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Belgium	Arcoxia	90 mg	filmovertrukne tabletter	oral anvendelse
Tjekkiet	Merck Sharp & Dohme B.V. Waanderweg 39 NL - 2031 BN Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	filmovertrukne tabletter	oral anvendelse
Cypern	Merck Sharp & Dohme BV. Waarderweg 39, NL-2031 BN Haarlem, The Netherlands	Arcoxia	90 mg	filmovertrukne tabletter	oral anvendelse
Danmark	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem, Postbox 581 The Netherlands	Arcoxia	90 mg	filmovertrukne tabletter	oral anvendelse
Estland	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Estonia	Arcoxia	90 mg	filmovertrukne tabletter	oral anvendelse
Finland	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O Box 581	Arcoxia	90 mg	filmovertrukne tabletter	oral anvendelse

Medlemsstat	Indehaver af markedsføringstilladelse	Særnavn	Styrke	Lægemiddelform	Indgivelsesvej
	NL-2031 BN Haarlem The Netherlands				
Frankrig	Merck Sharp Dohme Chibret 3 avenue Hoche 75114 Paris Cedex 8 France	Arcoxia	90 mg	filmovertrukne tabletter	oral anvendelse
Tyskland	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Germany	Arcoxia	90 mg	filmovertrukne tabletter	oral anvendelse
Grækenland	VIANEX S.A. Tatoiou Street, Nea Erythrea 14671 Greece	Arcoxia	90 mg	filmovertrukne tabletter	oral anvendelse
Ungarn	Merck Sharp & Dohme Magyarország Kft. Alkotás utca 50 1123 Budapest Hungary	Arcoxia	90 mg	filmovertrukne tabletter	oral anvendelse
Island	Merck Sharp & Dohme - Regulatory Affairs Iceland, Smedeland 8 DK-2600 Glostrup Danmark	Arcoxia	90 mg	filmovertrukne tabletter	oral anvendelse
Irland	Merck Sharp and Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9B4 England	Arcoxia	90 mg	filmovertrukne tabletter	oral anvendelse

Medlemsstat	Indehaver af markedsføringstilladelse	Særnavn	Styrke	Lægemiddelform	Indgivelsesvej
Italien	Merck Sharp & Dohme S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Roma Italy	Arcoxia	90 mg	filmovertrukne tabletter	oral anvendelse
Letland	SIA Merck Sharp & Dohme Latvija, Skanstes 13 Riga, LV-1013 Latvia	Arcoxia	90 mg	filmovertrukne tabletter	oral anvendelse
Litauen	UAB, Merck Sharp & Dohme“, Lenktoji str. 27/ Kestucio str. 59 LT-08124 Vilnius Lithuania	Arcoxia	90 mg	filmovertrukne tabletter	oral anvendelse
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme Chaussee de Waterloo 1135 B - 1180 Bruxelles Belgium	Arcoxia	90 mg	filmovertrukne tabletter	oral anvendelse
Malta	Merck, Sharp & Dohme Ltd Hertfordshire Road Hoddesdon Hertsfordshire EN11 9BU United Kingdom	Arcoxia	90 mg	filmovertrukne tabletter	oral anvendelse
Holland	Merck Sharp & Dohme B.V. Waanderweg 39 NL-2031 BN Haarlem Netherlands	Arcoxia	90 mg	filmovertrukne tabletter	oral anvendelse
Norge	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 NL-2031 BN Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	filmovertrukne tabletter	oral anvendelse

Medlemsstat	Indehaver af markedsføringstilladelse	Særnavn	Styrke	Lægemiddelform	Indgivelsesvej
Polen	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Chłodna 51 00-867 Warsaw Poland	Arcoxia	90 mg	filmovertrukne tabletter	oral anvendelse
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda. PRT Quinta da Fonte – Edificio Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo Paço d' Arcos Portugal	Arcoxia	90 mg	filmovertrukne tabletter	oral anvendelse
Slovakiet	Merck Sharp & Dohme B.V.Waarderweg 39 P.O. Box 581 NL-2031 BN Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	filmovertrukne tabletter	oral anvendelse
Slovenien	Merck Sharp & Dohme inovativna zdravila d.o.o. Šmartinska 140 1000 Ljubljana Slovenia	Arcoxia	90 mg	filmovertrukne tabletter	oral anvendelse
Spanien	Merck Sharp & Dohme de España, S.A., Josefa Valcárcel, 38 28027 Madrid Spain	Arcoxia	90 mg	filmovertrukne tabletter	oral anvendelse
Sverige	Merck Sharp & Dohme BV PO Box 581 NL-2003 PC Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	filmovertrukne tabletter	oral anvendelse

Medlemsstat	Indehaver af markedsføringstilladelse	Særnavn	Styrke	Lægemiddelform	Indgivelsesvej
Storbritannien	Merck Sharpe & Dohme Limited, Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU United Kingdom	Arcoxia	90 mg	filmovertrukne tabletter	oral anvendelse

BILAG II

**FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF
PRODUKTRESUMÉET OG INDLÆGSSEDLEN FREMLAGT AF EMEA**

FAGLIGE KONKLUSIONER

Indledning

Etoricoxib er en selektiv hæmmer af COX-2 (cyclooxygenase 2), der er indiceret til symptomlindring ved osteoartrose (OA, 30-60 mg én gang daglig), reumatoid arthritis (RA, 90 mg én gang daglig) og smerter og tegn på inflammation i forbindelse med akut arthritis urica (120 mg én gang daglig).

Etoricoxib var omfattet af tidligere indbringelser for CHMP om sikkerheden af selektive COX-2-hæmmere, som blev afsluttet i 2004 og 2005. Begge indbringelsesprocedurer omhandlede sikkerheden af COX-2-hæmmere, heriblandt etoricoxib, med særligt fokus på gastrointestinal (GI) og kardiovaskulær (CV) sikkerhed. Disse indbringelser resulterede i opdateringer af produktoplysningerne, så disse kom til at omfatte lægemiddelgruppeadvarsler om risikoen for kardiovaskulære tromboemboliske reaktioner, gastrointestinale reaktioner og alvorlige hudreaktioner i forbindelse med brug af selektive COX-2-hæmmere. Ud over de lægemiddelgruppeadvarsler og kontraindikationer, der blev indført for alle selektive COX-2-hæmmere, blev der specifikt for etoricoxib også tilføjet en kontraindikation for patienter med hypertension, hvis blodtryk ikke er behandlet tilstrækkeligt, fordi der er tegn på, at etoricoxib hyppigere medfører kardiorrenale hændelser end andre selektive COX-2-hæmmere.

I marts 2006 indsendte indehaverne af markedsføringstilladelse for Arcoxia (etoricoxib) en ansøgning om udvidelse af den godkendte indikation, så denne kom til at omfatte behandling af ankyloserende spondylit (AS) ved en anbefalet daglig dosis på 90 mg. Under vurdering af proceduren blev der udtrykt betænkeligheder ved den langsigtede sikkerhed ved etoricoxib 90 mg til patienter med AS. Efter at der var udtrykt betænkeligheder ved en mulig øget kardiovaskulær (CV) risiko i forbindelse med brug af dosen på 90 mg etoricoxib, anså Frankrig, at der var behov for en revurdering af benefit/risk-forholdet for Arcoxia. Frankrig indgav derfor en meddelelse, som blev modtaget af EMEA den 19. september 2007, og den 20. september 2007 blev der indledt en indbringelsesprocedure i henhold til artikel 6, stk. 12, i Kommissionens forordning (EF) nr. 1084/2003.

CHMP gennemgik de af indehaverne af markedsføringstilladelsen indsendte data fra kliniske undersøgelser, undersøgelser af lægemiddelbrug og spontane rapporteringer af bivirkninger. CHMP vurderede de indsendte data for effektivitet mod AS og de indsamlede sikkerhedsdata i forbindelse med AS samt data fra gruppen af patienter med reumatoid arthritis, hvortil samme dosis er godkendt til behandling.

CHMP konkluderede den 26. juni 2008, at dataene bekræfter den kendte relativt ugunstige renovaskulære sikkerhedsprofil for etoricoxib (hypertension, ødem og kongestiv hjerteinsufficiens), men med tilsvarende kardiovaskulær tromboembolisk risiko som diclofenac og med en lidt gunstigere øvre GI-sikkerhedsprofil end naproxen og diclofenac (men ingen nævneværdig fordel med hensyn til nedre GI-sikkerhed). Der foreligger kun få direkte sammenlignelige sikkerhedsdata for bestemte NSAID'er ud over diclofenac og naproxen, og det er derfor vanskeligt at vurdere risiciene for etoricoxib sammenlignet med ibuprofen, ketoprofen eller andre mindre gængse NSAID'er. Dataene for lægemiddelbrug viste, at nogle patienter med højt blodtryk sættes i behandling med etoricoxib. CHMP anbefaler derfor, at kontraindikationen for patienter med hypertension skærpes, og at de ordinerende læger skal advares om, at patientens blodtryk skal overvåges, især i de første to uger efter behandlingsstart. Lægefaglige personer skulle mindes om disse tiltag gennem et informationsbrev.

Dataene fra de kliniske undersøgelser viste klinisk betydningsfuld behandlingseffekt af 90 mg etoricoxib én gang daglig ved AS-indikationerne, men der foreligger dog data, som indikerer, at den lavere dosis muligvis også viser effekt. CHMP anbefaler derfor, at data fra dosisundersøgelserne undersøges nærmere, før man kan konkludere, om behandling med 60 mg én gang daglig også kan være tilstrækkeligt for nogle patienter.

På baggrund af gennemgangen af de tilgængelige data anser CHMP, at fordelene ved etoricoxib til behandling af ankyloserende spondylit er større end risiciene.

BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF PRODUKTRESUMÉET OG INDLÆGSSEDLEN

- Udvalget behandlede sagen, der var indbragt i henhold til artikel 6, stk. 12, i Kommissionens forordning (EF) nr. 1084/2003, for Arcoxia og tilknyttede navne.

Ud fra følgende betragtninger:

- På grundlag af de tilgængelige data anser CHMP, at benefit/risk-forholdet for Arcoxia (etoricoxib) 90 mg til indikationen AS er gunstigt, men i forbindelse med den kardiorenale sikkerhed er produktresuméets og indlægssedlens afsnit om kontraindikationer og advarsler blevet revideret -

anbefalede CHMP godkendelse af ændringen af markedsføringstilladelse. Produktresumé, etikettering og indlægsseddel fremgår af bilag III. De særlige betingelser fremgår af bilag IV.

BILAG III
PRODUKTRESUME,
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ARCOXIA (se Bilag I) 30 mg filmovertrukne tabletter
ARCOXIA (se Bilag I) 60 mg filmovertrukne tabletter
ARCOXIA (se Bilag I) 90 mg filmovertrukne tabletter
ARCOXIA (se Bilag I) 120 mg filmovertrukne tabletter

[Se bilag I – Udfyldes nationalt]

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

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

Hjælpestof:

30 mg: 1,4 mg lactose

60 mg: 2,8 mg lactose

90 mg: 4,2 mg lactose

120 mg: 5,6 mg lactose

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet.

30 mg tablet: Blågrøn, æbleformet, bikonveks tablet med "101" præget på den ene side og "ACX 30" på den anden side.

60 mg tablet: Mørkegrøn, æbleformet, bikonveks tablet med "200" præget på den ene side og "ARCOXIA 60" på den anden side.

90 mg tablet: Hvid, æbleformet, bikonveks tablet med "202" præget på den ene side og "ARCOXIA 90" på den anden side.

120 mg tablet: Lysegrøn, æbleformet, bikonveks tablet med "204" præget på den ene side og "ARCOXIA 120" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Symptomlindring i behandling af osteoarthrose (OA), reumatoid arthritis (RA), ankylosis spondylitis samt ved smerter og tegn på inflammation i forbindelse med akut arthritis urica.

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 indgivelsesmåde

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

Da de kardiovaskulære risici 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 reevalueres 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 én gang dagligt. Hos nogle patienter med utilstrækkelig symptomlindring kan øgning af dosis til 60 mg én gang dagligt forbedre effekten. Såfremt der ikke ses en øget terapeutisk effekt, bør andre terapeutiske muligheder overvejes.

Rheumatoid arthritis

Anbefalet dosis er 90 mg én gang dagligt.

Akut arthritis urica

Anbefalet dosis er 120 mg én gang dagligt. Etoricoxib 120 mg bør kun anvendes i den akutte symptomatiske fase. I kliniske undersøgelser af akut arthritis urica blev etoricoxib doseret i 8 dage.

Ankylosis spondylitis

Anbefalet dosis er 90 mg én gang dagligt.

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

Ved osteoarthrose bør dosis derfor ikke overstige 60 mg dagligt.

Ved rheumatoid arthritis og ankylosis spondylitis bør dosis ikke overstige 90 mg dagligt.

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

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).

Leverinsufficiens: Hos patienter med mild leverdysfunktion (Child-Pugh score 5-6) bør dosis på 60 mg én gang dagligt ikke overskrides uanset indikationen. Hos patienter med moderat leverdysfunktion (Child-Pugh score 7-9) bør dosis på 60 mg **hver anden dag** ikke overskrides uanset indikationen; administration af 30 mg én gang dagligt kan også overvejes.

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 brug hos disse patienter kontraindiceret (se pkt. 4.3, 4.4, og 5.2).

Nyreinsufficiens: 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).

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

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne (se 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 taget acetylsalicylsyre eller NSAID'er under COX-2 (cyclooxygenase-2) hæmmere.

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

Svær leverdysfunktion (serumalbumin < 25 g/l eller Child Pugh score ≥ 10).

Anslået creatininclearance < 30 ml/min.

Børn og unge under 16 år.

Inflammatorisk tarmsygdom.

Venstresidig hjerteinsufficiens (NYHA II-IV).

Patienter med hypertension, hvor blodtrykket er vedvarende forhøjet over 140/90mmHg og ikke er 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 får andre NSAID eller acetylsalicylsyre samtidig, eller patienter, der tidligere har haft gastrointestinal sygdom som f.eks. ulcera og gastrointestinal blødning.

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

Kardiovaskulær effekt

Kliniske undersøgelser tyder på, at gruppen af selektive COX-2 hæmmere kan være forbundet med risiko for thrombotiske hændelser (specielt myokardieinfarkt (MI) og apopleksi) i forhold til placebo og nogle NSAID. Da den kardiovaskulære risiko ved brug 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 og rygning) bør kun behandles med etoricoxib efter nøje overvejelse (se pkt. 5.1).

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

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, inkomenseret 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 hæmmer prostaglandinsyntesen, er der set væskeretention, ødem og hypertension hos patienter i behandling med etoricoxib. Alle nonsteroidale 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 forholdsregler, herunder seponering af behandling med etoricoxib.

Etoricoxib er muligvis forbundet med en hyppigere forekomst 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 ALAT og/eller ASAT (ca. 3 gange eller mere end den øvre normalgrænse) hos ca. 1% af patienterne i kliniske undersøgelser, behandlet i op til 1 år med etoricoxib 30, 60 eller 90 mg dagligt.

Patienter med symptomer og/eller tegn på leverinsufficiens 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 etoricoxib-behandling påbegyndes.

I forbindelse med brugen af NSAID og nogle selektive COX-2 hæmmere er der efter markedsføringen 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 hypersensitivetsreaktioner (såsom anafylakse og angioødem) hos patienter, som fik etoricoxib (se pkt. 4.8). Nogle selektive COX-2 hæmmere er blevet sat i forbindelse med 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).

ARCOXIA-tabletterne indeholder lactose.. Patienter med sjældne, arvelige problemer med galaktoseintolerans, lappisk laktasemangel eller glucose-galaktose malabsorption bør ikke tage denne medicin.

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 ca. 13% stigning i protrombin-tid (International Normalised Ratio, INR). Patienter, der får orale antikoagulantia, bør derfor monitoreres tæt for protrombin-tid INR 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 ACE-hæmmere eller angiotensin-II-receptorantagonister og stoffer, 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 tager etoricoxib samtidig med ACE-hæmmere eller angiotensin-II-receptorantagonister. 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 en undersøgelse med raske frivillige, havde etoricoxib 120 mg én gang dagligt, ved steady-state ingen effekt på den anti-thrombotiske effekt af acetylsalicylsyre (81 mg én gang dagligt). Etoricoxib kan anvendes samtidig med acetylsalicylsyre i doser anvendt til kardiovaskulær profylakse (lav-dosis acetylsalicylsyre). Samtidig administration af lav-dosis 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. 5.1 og 4.4).

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 stoffer bruges i kombination.

Farmakokinetiske interaktioner

Effekten af etoricoxib på andre stoffers farmakokinetik

Lithium: NSAID nedsætter udskillelsen af lithium i nyrerne og kan derfor øge plasmakoncentrationen af lithium. Om nødvendigt bør lithiumkoncentrationerne monitoreres tæt, og lithiumdosis justeres, når kombinationen tages, og når NSAID seponeres.

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

Oral antikonception: Ved samtidig indtagelse af etoricoxib 60 mg og et oralt antikonceptionsmiddel, som indeholder 35 mikrogram ethinyløstradiol (EØ) og 0,5-1 mg norethindron i 21 dage øgedes steady-state AUC_{0-24h} 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 AUC_{0-24h} af EØ med 50-60%. Denne øgning af EØ-koncentrationen bør overvejes, når der vælges oral antikonception til anvendelse sammen med etoricoxib. En øgning i EØ-eksponering kan øge bivirkningsfrekvensen i forbindelse med oral antikonception (f.eks. venøse thromboemboliske tilfælde hos kvinder i risikogruppen).

Hormonsubstitutionsbehandling: Anvendelse af etoricoxib 120 mg sammen med hormonsubstitutionsbehandling bestående af konjugerede østrogener (0,625 mg PremarinTM), i 28 dage, øgede den gennemsnitlige steady-state AUC_{0-24t} af ukonjugeret estron (41 %), equilin (76 %) og 17-β-østradiol (22 %). Effekten af de anbefalede doser ved kronisk behandling med etoricoxib (30, 60 og 90 mg) er ikke undersøgt. Effekten af etoricoxib 120 mg (AUC_{0-24t}) sammen med Premarins østrogener 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 brug samtidig med etoricoxib, fordi brug af en øget østrogenmængde kan øge risikoen for bivirkninger forbundet med hormonsubstitutionsbehandling.

Prednison/prednisolon: I lægemiddelinteraktionsundersøgelser påvirkede etoricoxib ikke farmakokinetikken af prednison/prednisolon i klinisk betydelig grad.

Digoxin: Etoricoxib 120 mg, administreret én gang dagligt i 10 dage til raske frivillige, ændrede ikke steady-state plasma AUC_{0-24t} eller renal elimination af digoxin. Der sås øgning i digoxin C_{max} (ca. 33%). Denne øgning er generelt uvæsentlig for de fleste patienter. Monitorering bør dog foretages hos patienter med høj risiko for digoxintoksicitet ved samtidig administration af etoricoxib og digoxin.

Etoricoxib effekt på lægemidler, der metaboliseres via sulfotransferaser

Etoricoxib har en hæmmende effekt på den humane sulfotransferase aktivitet, specielt SUL1E1, og er påvist at øge serumkoncentrationen af ethinylestradiol. Der er endnu begrænset kendskab til effekten af multiple sulfotransferaser, og de kliniske konsekvenser for mange lægemidler undersøges stadig. Det er vigtigt at udvise forsigtighed, når etoricoxib administreres samtidig med andre lægemidler, der primært metaboliseres af humane sulfotransferaser (f.eks. oral salbutamol og minoxidil).

Etoricoxibs effekt på lægemidler, der metaboliseres via CYP-isoenzymer

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

Andre lægemidlers effekt på etoricoxibs farmakokinetik

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

Ketoconazol: Når ketoconazol, der er en potent hæmmer af CYP3A4, blev givet i doser à 400 mg én gang dagligt i 11 dage til raske frivillige, havde det ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken for etoricoxib 60 mg én gang dagligt (43% stigning af AUC).

Rifampicin: Samtidig administration af etoricoxib og rifampicin, en potent CYP-enzyminduktor, medførte et fald på 65% i etoricoxibs plasmakoncentration. 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 anbefalet for de respektive indikationer, ikke undersøgt i kombination med rifampicin, og kan derfor ikke anbefales (sekt. 4.2).

Antacida: Antacida påvirker ikke etoricoxibs farmakokinetik i klinisk relevant udstrækning.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

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

Der foreligger ikke kliniske data om brugen af etoricoxib hos gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. I lighed med andre lægemidler der hæmmer prostaglandinsyntesen, kan etoricoxib forårsage inertia uteri og præmatur lukning af ductus arteriosus i 3. trimester. Etoricoxib er kontraindiceret under graviditet (se pkt. 4.3). Hvis graviditet forekommer under behandling, bør etoricoxib seponeres.

Amning

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen af etoricoxib på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Patienter der oplever svimmelhed, vertigo eller søvnighed, når de anvender etoricoxib, bør ikke køre bil eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Etoricoxib er i kliniske undersøgelser vurderet med hensyn til sikkerhed hos 7152 patienter, inklusive 4614 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 undersøgelser var bivirkningsprofilen den samme hos patienter med OA eller RA, der havde fået behandling med etoricoxib i 1 år eller mere.

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

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

Følgende lægemiddelrelaterede bivirkninger er i kliniske undersøgelser, i MEDAL-undersøgelserne eller efter markedsføring rapporteret med højere incidens end for placebo hos patienter med OA, RA kroniske lændesmerter eller ankylosis spondylitis i behandling med etoricoxib 60 mg eller 90 mg i op til 12 uger.

[Meget almindelig ($\geq 1/10$), Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), Ikke-almindelig ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), Sjældent ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1000$), Meget sjældent ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)]

Infektioner og parasitære sygdomme:

Ikke-almindelig: Gastroenteritis, øvre luftvejsinfektion, urinvejsinfektion.

Immunsystemet:

Meget sjældent: Overfølsomhedsreaktioner omfattende angioødem, anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner, herunder shock.

Metabolisme og ernæring:

Almindelig: Ødemer/væskeretention.
Ikke almindelig: Ændring af appetit, vægtøgning.

Psykiske forstyrrelser:

Ikke almindelig: Angst, depression, nedsat koncentration.
Meget sjælden: Konfusion, hallucinationer.

Nervesystemet:

Almindelig: Svimmelhed, hovedpine.
Ikke almindelig: Smagsforstyrrelser, søvnløshed, paræstesi/hypæstesi, somnolens.

Øjne:

Ikke almindelig: Sløret syn, conjunctivitis.

Øre og labyrint:

Ikke almindelig: Tinnitus, vertigo.

Hjerte:

Almindelig: Palpitation.
Ikke almindelig: Atrieflimren, venstresidig hjerteinsufficiens, uspecifikke EKG-forandringer, myokardieinfarkt*.

Vaskulære sygdomme:

Almindelig: Hypertension.
Ikke almindelig: Rødmen, cerebrovaskulære tilfælde*, forbigående iskæmisk anfald.
Meget sjælden: Hypertensiv krise.

Luftveje, thorax og mediastinum:

Ikke almindelig: Hoste, dyspnø, epistaxis.
Meget sjælden: Bronchospasmus.

Mave-tarmkanalen:

Almindelig: Gastrointestinale forstyrrelser (f.eks. mavesmerter, flatulens, halsbrand), diarré, dyspepsi, epigastriske gener, kvalme.
Ikke almindelig: Abdominal udspilning, syrerefluks, ændringer i tarmmotilitetsmønster, obstipation, tør mund, gastroduodenal ulcera, colon irritabile, esophagitis, orale ulcera, opkastning, gastritis.
Meget sjælden: Peptisk ulcera inklusive gastrointestinal perforation og blødning (hovedsageligt hos ældre).

Lever og galdeveje:

Meget sjælden: Hepatitis.

Hud og subkutane væv:

Almindelig: Ekkymoser.
Ikke almindelig: Ansigtødem, pruritus, udslæt.
Meget sjælden: Urticaria, Steven-Johnsons syndrom, toksisk epidermisk nekrolyse.

Knogler, led, muskler og bindevæv:

Ikke almindelig: Muskelkramper/spasmer, smerter/stivhed i bevægeapparatet.

* 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 thrombotiske hændelser, inklusive myokardieinfarkt og stroke. Den absolutte risikoøgning for sådanne hændelser overstiger sandsynligvis ikke 1 % pr. år baseret på eksisterende data (*Ikke almindelig*).

Nyrer og urinveje:

Ikke almindelig: Proteinuri.

Meget sjælden: Nyreinsufficiens, inklusive nyresvigt, som almindeligvis er reversibel ved seponering af behandling (se pkt. 4.4).

Almindelige symptomer og reaktioner administrationsstedet:

Almindelig: Asteni/træthed, influenzalignende symptomer.

Ikke almindelig: Brystsmerter.

Undersøgelser:

Almindelig: Øget ALAT/ASAT.

Ikke almindelig: Øget serum carbamid, øget creatininkinase, fald i hæmatokrit, fald i hæmoglobin, hyperkalæmi, fald i leukocyttal, fald i thrombocytal, øget serum creatinin, øget urinsyre.

Sjælden: Nedsat natrium i blodet.

Følgende alvorlige bivirkninger er rapporteret i forbindelse med brug af NSAID og kan ikke udelukkes for etoricoxib: Nefrotoksicitet, herunder interstitiel nefritis og nefrotisk syndrom; hepatotoksicitet, herunder leversvigt, icterus og pancreatitis.

4.9 Overdosering

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

I tilfælde af overdosering bør der tages de 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 peritoneal dialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiinflammatoriske og antirheumatiske lægemidler, non-steroid, coxiber, ATC-kode: M01 AH05

Virkningsmekanisme

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

I alle kliniske, farmakologiske undersøgelser forårsagede ARCOXIA 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 hovedsageligt har ansvaret for syntesen af prostanoide mediatorer for 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.

Virkning

Hos patienter med osteoarthrose (OA) gav etoricoxib 60 mg én 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. Undersøgelser med etoricoxib 30 mg én gang dagligt viste bedre effekt i forhold til placebo over en 12 ugers behandlingsperiode (vurderet på samme måde som ovennævnte undersøgelser). I en undersøgelse 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 etoricoxib 90 mg én gang dagligt signifikant forbedring af smerte, inflammation og mobilitet. Den gavnlige effekt blev opretholdt over behandlingsperioden på 12 uger.

Hos patienter, der oplevede anfald med arthritis urica, lindrede etoricoxib 120 mg én gang dagligt over en behandlingsperiode på 8 dage moderat til ekstrem 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 én 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 undersøgelser specielt designet til at måle indsættelse af etoricoxibs virkning, indtrådte denne så tidligt som 24 minutter efter dosering.

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 komparator kontrollerede undersøgelser, MEDAL, EDGE II og EDGE.

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

EDGE- og EDGE II-undersøgelserne sammenlignede den gastrointestinale tolerance over for etoricoxib mod diclofenac. EDGE-undersøgelsen 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 undersøgelsen inkluderede 4086 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 blev 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 undersøgelse.

Sikkerhed totalt:

Der var ingen signifikant forskel mellem etoricoxib og diclofenac i forekomsten af kardiovaskulære trombotiske hændelser. Kardioronale 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-undersøgelsen, var højere for etoricoxib end for diclofenac.

Kardiovaskulære sikkerhedsresultater:

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

Tabel 1: Hyppighed for bekræftede thrombotiske kardiovaskulære hændelser (Poolet MEDAL-program)

	Etoricoxib (N=16819) 25836 patientår	Diclofenac (N=16483) 24766 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=Konfidensinterval N=samlet antal patienter inkluderet i per-protocol-populationen			
Per-protocol: Alle hændelser under behandling i undersøgelsen eller inden for 14 dage efter seponering (ekskluderede: Patienter, som tog <75 % af studiemedicinen eller tog NSAID, der ikke hørte til undersøgelsen >10 % af tiden).			
Intent-to-treat: Alle bekræftede hændelser op til slutningen af undersøgelsen (inklusive patienter, der potentielt blev eksponeret for indgreb, der ikke hørte til undersøgelsen, efter ophør med studiemedicinen). Samlet antal randomiserede patienter, n = 17.412 på etoricoxib og 17.289 på diclofenac.			

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

Kardiorenale hændelser:

Ca. 50 % af de patienter, der var inkluderet i MEDAL-undersøgelsen, havde ved baseline hypertension i anamnesen. I undersøgelsen var incidensen af seponering på grund af hypertensionsrelaterede bivirkninger statistisk signifikant højere for etoricoxib end for diclofenac. Incidensen af bivirkninger med venstresidigt hjertesvigt (seponering 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 seponering 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-undersøgelsen.

I de individuelle undersøgelser i MEDAL-programmet var den absolutte incidens for seponering 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 seponering med etoricoxib 90 mg end med etoricoxib 60 mg.

MEDAL – Gastrointestinale toleranceresultater:

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

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 acetylsalicylsyre (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-tarmkanalen (perforation af tyndtarm eller tyktarm, obstruktion eller blødning (POBs)) var ikke signifikant forskellig for etoricoxib og diclofenac.

MEDAL – Hepatiske sikkerhedsresultater

Etoricoxib var associeret med signifikant lavere hyppighed af seponering på grund af leverrelaterede 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 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 thrombotiske kardiovaskulære sikkerhedsdata

I kliniske undersøgelser, eksklusive undersøgelserne i forbindelse med MEDAL-programmet, blev ca. 3100 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 dem, 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 2, 12-ugers, dobbeltblinde endoskopiundersøgelser, var den kumulative incidens af gastroduodenal ulceration signifikant lavere hos de patienter, der blev behandlet med etoricoxib 120 mg én gang dagligt, end hos de patienter, der blev 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.

Nyrefunktionsundersøgelse hos ældre

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Oralt administreret etoricoxib absorberes godt. Den orale biotilgængelighed er ca. 100%. Efter administration af 120 mg, én gang daglig indtil steady state ses peak plasmakoncentrationen (geometrisk middel $C_{\max} = 3,6 \mu\text{g/ml}$) efter ca. 1 time (T_{\max}) hos fastende voksne. Det geometriske middelareal under kurven ($AUC_{0-24 \text{ timer}}$) er $37,8 \mu\text{g t/ml}$. 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. Absorptionen påvirkedes, resulterende i et 36% fald i C_{\max} og en øgning i T_{\max} med 2 timer. Disse data anses ikke som værende klinisk signifikante. I kliniske undersøgelser blev etoricoxib administreret uden hensyntagen til fødeindtag.

Distribution

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

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

Metabolisme

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

Der er identificeret 5 metabolitter hos mennesker. Hovedmetabolitten er 6'-carboxylsyrederivatet af etoricoxib, dannet ved yderligere 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, én gang daglig med en akkumuleringsratio på ca. 2, svarende til en halveringstid på ca. 22 timer. Plasmaclearance estimeres til ca. 50 ml/min for en intravenøs dosis på 25 mg.

Patientkarakteristika

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

Køn: Etoricoxibs farmakokinetik er sammenlignelig hos mænd og kvinder.

Leverinsufficiens: Patienter med mild leverdysfunktion (Child-Pugh score 5-6), der fik etoricoxib 60 mg én gang daglig, 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 én gang dagligt; etoricoxib 30 mg én gang dagligt er ikke undersøgt i denne patientgruppe. Der findes ingen kliniske eller farmakokinetiske data fra patienter med svær leverdysfunktion (Child-Pugh score ≥ 10) (se pkt. 4.2 og 4.3).

Nyreinsufficiens: 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 hos raske frivillige. Hæmodialysen bidrog i negligibel grad til elimination (dialyseclearance ca. 50 ml/min) (se pkt. 4.3 og 4.4).

Børn: Etoricoxibs farmakokinetik hos børn (< 12 år) er ikke undersøgt.

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

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

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

Hos rotter øgedes den gastrointestinale toxicitet af etoricoxib med dosis og doseringsstid. I en 14-ugers toxicitetsundersøgelse forårsagede etoricoxib gastrointestinale ulcera ved eksponering til højere doser end den, der sås hos mennesker i terapeutiske doser. I 53-ugers og 106-ugers toxicitetsundersøgelser 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 reproduktionstoksicitetsundersøgelser med rotter behandlet med 15 mg/kg/dag (dette repræsenterer ca. 1,5 gange den daglige humandosis [90 mg] baseret på systemisk optagelse). Hos kaniner sås ingen behandlingsrelaterede eksterne eller skeletale føtale misdannelser. En non-dosis relateret lav incidens af kardiovaskulære misdannelser observeredes hos kaniner behandlet med etoricoxib. Sammenhængen med behandlingen er ikke påvist. Hos rotter og kaniner sås ingen embryo/føtal påvirkning ved systemisk optagelse der svarer til, eller er lavere, end den daglige humandosis [90 mg]. Der var imidlertid et fald i embryo/føtal overlevelse ved doser højere eller svarende til 1,5 gange den daglige humandosis (se pkt. 4.3 og 4.6).

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Tabletterne:

Calciumhydrogenfosfat (vandfri)
Croscarmellosenatrium
Magnesiumstearat
Mikrokrystallinsk cellulose

Tabletovertræk:

Carnaubavoks
Lactosemonohydrat
Hypromellose
Titandioxid (E171)
Glyceroltriacetat
30, 60 mg og 120 mg tabletten indeholder endvidere indigo carmine lake (E132) og gul jernoxid (E172).

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Flasker: Hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

Blisterpakning: Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

30 mg

Aluminium/aluminiumblister i pakninger à 7 og 28 tabletter.

60, 90 og 120 mg

Aluminium/aluminiumblister i pakninger à 2, 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 98 eller 100 tabletter.

Aluminium/aluminiumblister (enkelt-doser) i pakninger à 50 eller 100 tabletter.

Hvid, rund, HDPE-beholder med hvid polypropylenlukning indeholdende 30 tabletter og to 1-grams beholdere med tørremiddel eller 90 tabletter og en 1-grams beholder med tørremiddel.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

{Navn og adresse}

<{tlf}>

<{fax}>

<{email}>

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

[Udfyldes nationalt]

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

[Udfyldes nationalt]

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

[Udfyldes nationalt]

ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ARCOXIA (se Bilag I) 30 mg fillovertrukne tabletter
ARCOXIA (se Bilag I) 60 mg fillovertrukne tabletter
ARCOXIA (se Bilag I) 90 mg fillovertrukne tabletter
ARCOXIA (se Bilag I) 120 mg fillovertrukne tabletter

[Se bilag I – Udfyldes nationalt]

Etoricoxib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fillovertrukken tablet indeholder 30 mg etoricoxib.
Hver fillovertrukken tablet indeholder 60 mg etoricoxib.
Hver fillovertrukken tablet indeholder 90 mg etoricoxib.
Hver fillovertrukken tablet indeholder 120 mg etoricoxib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Lactose (se indlægssedlen for yderligere information).

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 mg

7 fillovertrukne tabletter
28 fillovertrukne tabletter

60 mg - 90 mg - 120 mg

2 fillovertrukne tabletter
5 fillovertrukne tabletter
7 fillovertrukne tabletter
10 fillovertrukne tabletter
14 fillovertrukne tabletter
20 fillovertrukne tabletter
28 fillovertrukne tabletter
30 fillovertrukne tabletter
50 fillovertrukne tabletter
84 fillovertrukne tabletter
98 fillovertrukne tabletter
100 fillovertrukne tabletter
50 fillovertrukne tabletter (enkeldosis)
100 fillovertrukne tabletter (enkeldosis)
30 fillovertrukne tabletter (HDPE-flasker)
90 fillovertrukne tabletter (HDPE-flasker)

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Flaske

Hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

Blister

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

{Navn og adresse}

<{tlf}>

<{fax}>

<{email}>

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

[Udfyldes nationalt]

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

[Udfyldes nationalt]

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

[Udfyldes nationalt]

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

[Udfyldes nationalt]

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ARCOXIA (se Bilag I) 30 mg filmovertrukne tabletter
ARCOXIA (se Bilag I) 60 mg filmovertrukne tabletter
ARCOXIA (se Bilag I) 90 mg filmovertrukne tabletter
ARCOXIA (se Bilag I) 120 mg filmovertrukne tabletter

[Se bilag I – Udfyldes nationalt]

Etoricoxib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Se bilag I – Udfyldes nationalt]

MSD

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HDPE-FLASKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

ARCOXIA (se Bilag I) 60 mg fillovertrukne tabletter
ARCOXIA (se Bilag I) 90 mg fillovertrukne tabletter
ARCOXIA (se Bilag I) 120 mg fillovertrukne tabletter

[Se bilag I – Udfyldes nationalt]

Etoricoxib

2. ANVENDELSESMÅDE

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

Udløbsdato

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

30 fillovertrukne tabletter (HDPE-flasker)
90 fillovertrukne tabletter (HDPE-flasker)

6. ANDET

INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

ARCOXIA (se bilag I) 30 mg filmovertrukne tabletter
ARCOXIA (se bilag I) 60 mg filmovertrukne tabletter
ARCOXIA (se bilag I) 90 mg filmovertrukne tabletter
ARCOXIA (se bilag I) 120 mg filmovertrukne tabletter

[Se bilag I – Udfyldes nationalt]

Etoricoxib

Læs hele denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at tage medicinen.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret etoricoxib til Dem personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Tal med lægen eller apoteket hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. ARCOXIAS virkning og hvad De skal bruge det til
2. Det skal De vide, før De begynder at tage ARCOXIA
3. Sådan skal De tage ARCOXIA
4. Bivirkninger
5. Sådan opbevarer De ARCOXIA
6. Yderligere oplysninger

1. ARCOXIAS VIRKNING OG HVAD DE SKAL BRUGE DET TIL

- ARCOXIA tilhører en gruppe af lægemidler, der kaldes selektive COX-2-hæmmere. Disse tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes nonsteroid antiinflammatoriske lægemidler (NSAID).
- ARCOXIA medvirker til at mindske smerte og hævelse (betændelse) i led og muskler hos personer, der har slidgigt, leddegigt, ankyloserende spondylitis (særlig form for leddegigt) og urinsyregigt.

Hvad er slidgigt?

Slidgigt er en ledsygdom, der er resultat af en gradvis nedbrydning af den brusk, der fungerer som beskyttelse af knogleenderne, og som resulterer i hævelse (betændelse), smerter, ømhed, stivhed og fysisk invaliditet.

Hvad er leddegigt?

Leddegigt er en kronisk ledsygdom. Den forårsager smerter, stivhed, hævelse og tiltagende tab af funktionen i de led, der er angrebet, samt betændelse i andre af kroppens organer.

Hvad er urinsyregigt?

Urinsyregigt er en lidelse, der er kendetegnet ved pludselige, tilbagevendende anfald af meget smertefuld gigt, som kan føre til hævelser og betændelse. Den forårsages af aflejringer af urinsyresalte i leddet.

Hvad er ankyloserende spondylitis?

Ankyloserende spondylitis er en sygdom med betændelse i rygsøjlen og store led.

2. DET SKAL DE VIDE, FØR DE BEGYNDER AT TAGE ARCOXIA

Tag ikke ARCOXIA

- hvis De er overfølsom (allergisk) over for etoricoxib eller et af de øvrige indholdsstoffer i ARCOXIA (se Yderligere oplysninger, pkt. 6)
- hvis De er overfølsom over for nonsteroid antiinflammatoriske lægemidler (NSAID), herunder acetylsalicylsyre og COX-2-hæmmere (se Bivirkninger, pkt. 4)
- hvis De har aktivt mavesår eller blødning i maven eller tarmene
- hvis De har alvorlig leversygdom
- hvis De har alvorlig nyresygdom
- hvis De er eller kan være gravid, eller hvis De ammer (se "Graviditet og amning")
- hvis De er under 16 år
- hvis De har tarmbetændelse (såsom Crohns sygdom, colitis ulcerosa eller tyktarmsbetændelse)
- hvis Deres læge har konstateret hjerteproblemer hos Dem, herunder nedsat hjertefunktion (moderat til svær), angina (brystsmerter), eller hvis De har haft et hjertetilfælde, har fået by-pass operation, har perifer arteriel sygdom (dårligt blodomløb i ben eller fødder på grund af snævre eller blokerede blodårer), eller anden form for slagtilfælde (herunder kortere varighed af mangel på blodtilførsel til hjernen, forbigående iskæmisk anfald). Etoricoxib kan medføre let øget risiko for hjerte- og slagtilfælde, og derfor bør det ikke anvendes af dem, som tidligere har haft hjerteproblemer eller slagtilfælde
- hvis De har forhøjet blodtryk, som ikke er velbehandlet (kontakt Deres læge eller sygeplejerske, hvis De ikke er sikker på, om Deres blodtryk er tilstrækkeligt behandlet).

Hvis De mener, at nogle af disse punkter passer på Dem, må De ikke tage tabletterne, før De har talt med Deres læge.

Vær ekstra forsigtig med at tage ARCOXIA

ARCOXIA er måske ikke egnet for Dem, eller måske er det nødvendigt, at lægen følger Dem regelmæssigt, mens De tager medicinen, hvis noget af det følgende passer på Dem:

- De har tidligere haft maveblødning eller mavesår.
- De lider af væskemangel, f.eks. på grund af anfald af opkastning eller diarré gennem længere tid.
- De har hævelser på grund af væskeophobning.
- De har tidligere haft nedsat hjertefunktion, hjerteanfald eller anden form for hjertesygdom.
- De har tidligere haft slagtilfælde eller forbigående iskæmisk anfald.
- De har tidligere haft forhøjet blodtryk. ARCOXIA kan få blodtrykket til at stige hos nogle personer, især ved høje doser, og lægen vil kontrollere Deres blodtryk regelmæssigt.
- De har tidligere haft lever- eller nyresygdom.
- De er i behandling for en infektion. ARCOXIA kan sløre eller skjule feber, som er tegn på infektion.
- De er kvinde og forsøger at blive gravid.
- De er ældre (dvs. over 65 år).
- De har diabetes, forhøjet kolesterol eller er ryger. Disse tilstande kan øge risikoen for hjertesygdom.

Hvis De er i tvivl om, hvorvidt noget af ovenstående passer på Dem, **skal De tale med lægen, før De tager ARCOXIA**, for at finde ud af, om denne medicin er passende for Dem.

ARCOXIA virker lige godt hos ældre og yngre voksne patienter. Hvis De er ældre (dvs. over 65 år), vil lægen undersøge Dem regelmæssigt. Justering af dosis er ikke nødvendig hos ældre.

Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen eller apoteket, hvis De bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Især hvis De tager et eller flere af følgende lægemidler, vil Deres læge følge Dem for at kontrollere, at Deres medicin virker, som den skal, efter at De er begyndt at tage ARCOXIA:

- Blodfortyndende medicin (antikoagulantia), f.eks. warfarin.
- Rifampicin (et antibiotikum).
- Methotrexat (et immunhæmmende lægemiddel, der ofte anvendes ved leddegigt).
- ACE-hæmmere og angiotensin-II-receptorantagonister (mod forhøjet blodtryk og nedsat hjertefunktion), f.eks. enalapril og ramipril og losartan og valsartan.
- Lithium (mod depression).
- Vanddrivende midler (diuretika).
- Ciclosporin eller tacrolimus (immunhæmmende lægemidler).
- Digoxin (mod hjertesygdom og forstyrrelser i hjerterytmen).
- Minoxidil (mod forhøjet blodtryk).
- Salbutamol-tabletter eller -opløsning (mod astma).
- P-piller.
- Hormonbehandling.
- Acetylsalicylsyre. Risikoen for mavesår er større, hvis De tager acetylsalicylsyre sammen med ARCOXIA.
 - ARCOXIA kan tages sammen med acetylsalicylsyre i lave doser. Hvis De er i behandling med lavdosis acetylsalicylsyre til forebyggelse af hjerteanfald eller slagtilfælde, bør De ikke stoppe med medicinen uden at rådføre Dem med Deres læge.
 - tag ikke antiinflammatorisk medicin eller højere doser af acetylsalicylsyre, mens De tager ARCOXIA.

Graviditet og amning

ARCOXIA-tabletter må ikke tages under graviditet. Hvis De er gravid, tror De kan være gravid eller planlægger at blive gravid, må De ikke tage tabletterne. Hvis De bliver gravid, skal De stoppe med at tage tabletterne og kontakte Deres læge. Spørg Deres læge til råds, hvis De er usikker eller har brug for mere vejledning.

Man ved ikke, om ARCOXIA udskilles i modermælk. Hvis De ammer eller planlægger at amme, skal De rådføre Dem med Deres læge, før De tager ARCOXIA. Hvis De tager ARCOXIA, bør De ikke amme.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Svimmelhed og søvnighed er rapporteret hos nogle patienter, der har taget ARCOXIA.

Kør ikke bil, hvis De oplever svimmelhed eller søvnighed.

Brug ikke værktøj eller maskiner, hvis De oplever svimmelhed eller søvnighed.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i ARCOXIA

ARCOXIA indeholder lactose. Hvis De af Deres læge har fået at vide, at der er nogle sukkerarter, De ikke kan tåle, skal De rådføre Dem med Deres læge, før De tager dette lægemiddel.

3. SÅDAN SKAL DE TAGE ARCOXIA

Tag altid ARCOXIA nøjagtigt efter lægens anvisning. Er De i tvivl så spørg lægen eller apoteket.

Børn og unge under 16 år bør ikke tage ARCOXIA.

Tag ARCOXIA-tabletten én gang dagligt gennem munden. ARCOXIA kan tages med eller uden mad.

Tag ikke mere end den anbefalede dosis til behandling af Deres tilstand. Lægen vil drøfte Deres behandling med Dem af og til. Det er vigtigt, at De tager den mindste dosis, der kan lindre Deres smerter, og De bør ikke tage ARCOXIA i længere tid end nødvendigt. Dette skyldes, at risikoen for hjerteanfald og slagtilfælde kan stige efter længere tids behandling, især ved høje doser.

Slidgigt

Den anbefalede dosis er 30 mg én gang dagligt, som kan øges til højst 60 mg én gang dagligt, hvis det er nødvendigt.

Leddegigt

Den anbefalede dosis er 90 mg én gang dagligt.

Urinsyregigt

Den anbefalede dosis er 120 mg én gang dagligt, som kun bør tages i den akutte smertefulde periode, og behandlingen skal begrænses til maksimalt at vare i 8 dage.

Ankyloserende spondylitis

Den anbefalede dosis er 90 mg én gang dagligt.

Patienter med leverproblemer

- Hvis De har let nedsat leverfunktion, bør De højst tage 60 mg per dag.
- Hvis De har **moderat nedsat** leverfunktion, bør De højst tage 60 mg **hver anden dag** eller 30 mg pr. dag.

Hvis De har taget for meget ARCOXIA

Tag aldrig flere tabletter end Deres læge anbefaler. Hvis De tager for mange ARCOXIA-tabletter, skal De straks søge lægebehandling.

Hvis De har glemt at tage ARCOXIA

Det er vigtigt, at De tager ARCOXIA, som lægen har foreskrevet. Hvis De glemmer en dosis, skal De blot genoptage behandlingen næste dag. De må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for en glemt tablet.

Hvis De har yderligere spørgsmål om brugen af denne medicin, skal De spørge lægen eller på apoteket.

4. BIVIRKNINGER

ARCOXIA kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hvis De får et eller flere af disse symptomer, skal De stoppe med at tage ARCOXIA og straks kontakte lægen:

- kortåndethed, brystsmerter, hvis anklerner hæver, eller hvis nogle af disse symptomer bliver værre
- gulfarvning af hud og øjne (gulsot) – dette er tegn på leversygdom
- alvorlige eller hyppige mavesmerter eller afføringen bliver sort
- allergisk reaktion – som kan medføre hudproblemer såsom sår eller blærer, eller hævelse af ansigt, læber, tunge eller svælg, som kan medføre besvær med at trække vejret.

Følgende bivirkninger kan forekomme under behandling med ARCOXIA:

Almindelige (forekommer hos mere end 1 ud af 100 og hos færre end 1 ud af 10 patienter)

Svaghedsfølelse og træthed, svimmelhed, hovedpine, influenza-lignende sygdom, diarré, tarmluft, kvalme, fordøjelsesbesvær (dyspepsi), mavesmerter eller ubehag i maven, halsbrand, ændringer i blodprøver vedrørende leveren, hævede ben og/eller fødder på grund af væskeophobning (ødemer), forhøjet blodtryk, hjertebanken, blå mærker.

Ikke almindelige (forekommer hos mere end 1 ud af 1.000 og hos færre end 1 ud af 100 patienter)

Oppustet mave eller tarm, bryst smerter, nedsat hjertefunktion, hjerteanfald, slagtilfælde, forbigående iskæmisk anfald (kortere varighed af mangel på blodtilførsel til hjernen), unormal hjerterytme (atrieflimren), infektion i de øvre luftveje, højt kaliumindhold i blodet, ændringer i blod- eller urinprøver vedrørende nyrene, ændrede tarmbevægelser herunder forstoppelse, tør mund, sår i munden, smagsforstyrrelser, mave-tarm-katar, mavesår, opkastning, irriteret tyktarm, spiserørsbetændelse, sløret syn, irriterede og røde øjne, næseblod, ringen for ørerne, svimmelhed, øget eller nedsat appetit, vægtøgning, muskelkramper/spasmer, muskelsmerter/stivhed, problemer med at sove, søvnighed, følelseløshed eller prikken i huden, angst, depression, nedsat koncentration, kortåndethed, hoste, hævelse af ansigtet, rødmen, hududslæt eller kløe, urinvejsinfektion.

Sjældne (forekommer hos mere end 1 ud af 10.000 og færre end 1 ud af 1000 patienter)

Lavt indhold af natrium i blodet.

Meget sjældne (forekommer hos færre end 1 ud af 10.000 patienter)

Allergiske reaktioner (som kan være alvorlige og kræve øjeblikkelig lægehjælp) herunder nældefeber, hævelse af ansigt, læber, tunge og/eller hals, som kan medføre vejrtræknings- og synkebesvær, sammentrækning af bronkierne (hvæsende vejrtrækning eller kortåndethed), alvorlige hudreaktioner, betændelse i mave- og tarmkanalen eller mavesår, som kan blive alvorligt og kan bløde, leverproblemer, alvorlige nyreproblemer, alvorlig forhøjelse af blodtrykket, forvirring, hallucinationer.

Tal med lægen eller apoteket hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

5. SÅDAN OPBEVARER DE ARCOXIA

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke ARCOXIA efter den udløbsdato, der står på pakningen. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Flasker: Hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

Blister: Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

Spørg på apoteket hvordan De skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

ARCOXIA indeholder:

- Det aktive stof er etoricoxib. Hver filmovertrukket tablet indeholder 30, 60, 90 eller 120 mg etoricoxib.
- De øvrige indholdsstoffer er:
Tabletterne: Calciumhydrogenfosfat (vandfri), croscarmellose, magnesiumstearat, mikrokrySTALLINSK cellulose.
Filmovertræk: Carnaubavoks, lactosemonohydrat, hypromellose, titandioxid (E171), glyceroltriacetat. 30, 60 og 120 mg tabletterne indeholder også gul jernoxid (E172, farvestof) og indigocarmin (E132, farvestof).

ARCOXIAs udseende og pakningsstørrelser

ARCOXIA-tabletter fås i fire styrker:

30 mg blågrønne, æbleformede bikonvekse tabletter mærket "ACX 30" på den ene side og "101" på den anden side.

60 mg mørkegrønne, æbleformede, bikonvekse, filmovertrukne tabletter mærket "ARCOXIA 60" på den ene side og "200" på den anden side.

90 mg hvide, æbleformede, bikonvekse, filmovertrukne tabletter mærket "ARCOXIA 90" på den ene side og "202" på den anden side.

120 mg lysegrønne, æbleformede, bikonvekse filmovertrukne tabletter mærket "ARCOXIA 120" på den ene side og "204" på den anden side.

Pakningsstørrelser:

30 mg:

Pakningsstørrelser à 7 og 28 tabletter.

60, 90, 120 mg:

Blisterpakninger à 2, 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 98 eller 100 tabletter; eller 30 og 90 tabletter i flasker.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen og fremstiller

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

{Navn og adresse}

{tlf}

{fax}

{email}

Dette lægemiddel er godkendt i EEAs medlemslande under følgende navne:

Belgien	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg, comprimés pelliculés
Bulgarien	ARCOXIA
Cypern	Arcoxia 30, 60, 90, 120 mg
Danmark	Arcoxia
Estland	Arcoxia
Finland	Arcoxia 30, 60, 90 ja 120 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Frankrig	Arcoxia 30 mg, comprimé pelliculé
Grækenland	ARCOXIA 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg film-coated tablets
Holland	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg
Irland	Arcoxia 30, 60, 90 or 120 mg film-coated tablets
Island	Arcoxia
Italien	Arcoxia 30, 60, 90, 120 mg compresse rivestite con film
Letland	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg un 120 mg apvalkotās tablets
Litauen	Arcoxia 30, 60, 90, 120 mg plėvele dengtos tabletės
Luxemburg	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg, comprimés pelliculés
Malta	ARCOXIA 30, 60, 90 or 120 mg film-coated tablets
Norge	Arcoxia
Polen	ARCOXIA 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg tabletki powlekane
Portugal	ARCOXIA 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg comprimidos revestidos por película
Rumænien	ARCOXIA 60 mg, 90 mg, 120 mg comprimate filmate
Slovakiet	ARCOXIA 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg
Slovenien	Arcoxia 30/60/90/120 mg filmsko obložene tablete
Spanien	Arcoxia 30, 60, 90 y 120 mg comprimidos recubiertos con película

Storbritannien	ARCOXIA 30, 60, 90 or 120 mg film-coated tablets
Sverige	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg och 120 mg filmdragerade tabletter
Tjekkiet	ARCOXIA 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg
Tyskland	ARCOXIA 30/60/90/120 mg Filmtabletten
Ungarn	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg filmtabletta
Østrig	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg-Filmtabletten

Denne indlægsseddel blev senest godkendt MM/ÅÅÅÅ

BILAG IV
BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

De nationale kompetente myndigheder skal sikre, at følgende betingelser opfyldes af indehaverne af markedsføringstilladelsen:

- Fagfolk inden for sundhedssektoren, som ordinerer etoricoxib i henhold til den nationale lovgivning, skal underrettes direkte via et ”*Direct Healthcare Professional Communication*”-brev. Dette brev skal informere lægefaglige personer om de kardiorenale risici, der er forbundet med Arcoxia, og brevets indhold skal være i overensstemmelse med CHMP's anbefaling.