

VEDLEGG III
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

<INVENTED NAME> 60 mg filmdrasjerte tablett
<INVENTED NAME> 90 mg filmdrasjerte tablett
<INVENTED NAME> 120 mg filmdrasjerte tablett

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 60, 90 eller 120 mg etorikoksib.
For hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett.

60 mg tablett: Grønne, epleformede, bikonvekse tablett preget med "447" på den ene siden og "MSD" på den andre.

90 mg tablett: Hvite, epleformede, bikonvekse tablett preget med "454" på den ene siden og "MSD" på den andre.

120 mg tablett: Blekgrønne, epleformede, bikonvekse tablett preget med "541" på den ene siden og "MSD" på den andre.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Symptomatisk behandling av artrose (OA), revmatoid artritt (RA) 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

<INVENTED NAME> gis oralt og kan tas med eller uten mat. Effekten av <INVENTED NAME> kan inntre raskere hvis det tas uten mat. Når rask symptomatisk behandling er nødvendig bør dette tas hensyn til.

Artrose

Anbefalt dose er 60 mg en gang daglig.

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.

Høyere doser enn de som er anbefalt for hver enkelt indikasjon, har enten ikke gitt tilleggseffekt eller er ikke studert. Derfor er de ovennevnte dosene de høyeste doser (maksimaldoser) som anbefales.

Dosen ved artrose skal ikke overskride 60 mg daglig.

Dosen ved revmatoid artritt skal ikke overskride 90 mg daglig.
Dosen ved urinsyregikt skal ikke overskride 120 mg daglig, begrenset til maksimum 8 dagers behandling.

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).

Eldre: Ingen dosejustering er nødvendig for eldre pasienter.

Leverinsuffisiens: Hos pasienter med svakt nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score 5–6) bør ikke dosen på 60 mg en gang daglig overstiges. Hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score 7–9) er anbefalt dose 60 mg **annenhver dag** og den bør ikke overstiges.

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 4.3, 4.4 og 5.2).

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

Barn: Etorikoksib er kontraindisert hos barn og ungdom under 16 år.

4.3 Kontraindikasjoner

Kjent overfølsomhet overfor virkestoffet eller noen av hjelpestoffene (se 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 (cyklooksygenase-2)-hemmere.

Graviditet og amming (se 4.6 og 5.3).

Alvorlig leverdysfunksjon (serum-albumin < 25 g/l eller Child-Pugh score ≥ 10).

Beregnet kreatininclearance < 30 ml/min.

Barn og ungdom under 16 år.

Inflammatorisk tarmsykdom.

Hjertesvikt (NYHA II-IV).

Pasienter med hypertensjon hvor blodtrykket 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. Fordikardiovaskulær 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 5.1).

Selektive COX-2-hemmere kan ikke erstatte acetylsalisylsyre til profylakse mot kardiovaskulære trombo-emboliske 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. 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 må spesiell oppmerksomhet rettes mot monitorering av blodtrykket i løpet av behandlingen med etorikoksib. 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 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 funksjonen i noen av organsystemene beskrevet ovenfor, skal 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 exfoliativ 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 4.8). Pasientene synes å ha høyest risiko for å oppleve disse reaksjonene tidlig i behandlingsperioden, og de fleste tilfellene oppstår i løpet av den første behandlingsmåned. Alvorlige Hypersensitivitetsreaksjoner (som anafylakse og angioødem) har blitt rapportert hos pasienter som har fått etorikoksib (se 4.8). NSAIDs og 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 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 4.6, 5.1 og 5.3).

<INVENTED NAME> tabletter inneholder laktose. Pasienter med sjeldne, arvelige problemer med galaktose intoleranse, en spesiell form for hereditær 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 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 cyclooxygenase 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 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 justeres 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. Etorikoksibdosene 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 120 mg gitt med det samme orale antikonsepsjonsmiddelet samtidig eller med 12 timers mellomrom, viste en økning i steady-state $AUC_{0-24 \text{ timer}}$ 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 etinyløstradiol-eksponering 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) 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 (60 og 90 mg) er ikke studert. Effekten av etorikoksib 120 mg på eksponeringstid $AUC_{0-24 \text{ timer}}$ for disse østrogenkomponentene var mindre enn halvparten av effekten observert når konjugert østrogen ble administrert alene, og dosen ble økt fra 0,625 til 1,25 mg. Den kliniske signifikansen av disse økningene er ikke kjent, og høyere doser av konjugert østrogen 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 eliminering 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 digoksintoksitet 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 kjennskapen 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-isoenzymmer

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-enzymmer. CYP3A4 synes å medvirke i metabolismen av etorikoksib *in vivo*. *In vitro* studier indikerer at CYP2D6, CYP2C9, CYP 1A2 og CYP 2C19 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 enkelt-dose-farmakokinetikken til 60 mg etorikoksib (43% økning av AUC).

Rifampicin: Når etorikoksib ble gitt sammen med rifampicin, en potent inducer av CYP-enzymmer, 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 tilsi 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 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 reproduksjonstoksisitet (se 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 4.3). Behandling med etorikoksib bør 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 bør ikke amme. (Se 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 ca. 4800 personer i kliniske studier, inkludert ca. 3400 pasienter med artrose (OA), revmatoid artritt (RA) eller kroniske smerter i korsryggen (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.

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

[*Svært vanlige (>1/10), Vanlige (> 1/100, < 1/10) Mindre vanlige (>1/1000, < 1/100), Sjeldne (>1/10,000, <1/1000), Svært sjeldne (<1/10,000) inkludert isolerte tilfeller*]

Infeksiøse og parasitære sykdommer:

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

Forstyrrelser i immunsystemet:

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

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.

Nevrologiske sykdommer:

Vanlige: svimmelhet, hodepine.

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

Øyesykdommer:

Mindre vanlige: tåkesyn.

Sykdommer i øre- og labyrint:

Mindre vanlige: tinnitus.

Hjertesykdommer:

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

* 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. Den absolutte økende risiko for slike hendelser overskrider sannsynligvis ikke 1% per år basert på eksisterende data (uvanlig).

Karsykdommer:

Vanlig: hypertensjon.

Mindre vanlige: rødming, cerebrovaskulær hendelse*.

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, syrerefluks, øsofagitt, endret tarmbevegelsesmønster, obstipasjon, tørr munn, gastroduodenalt ulcus, irriterabel tarmsyndrom, munnsår, oppkast.

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

Sykdommer i lever og galleveier:

Svært sjeldne: hepatitt.

Hud- og underhuds-sykdommer:

Mindre vanlige: ekkymose, ansiktsødem, kløe, utslett.

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

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett :

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

Sykdommer i nyre- og urinveier:

Mindre vanlig: proteinuri.

Svært sjeldne: nedsatt nyrefunksjon, inkludert nyresvikt, vanligvis reversibel når behandlingen stoppes (se 4.4).

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons-stedet:

Vanlige: asteni/fatigue, influensalignende sykdom.

Mindre vanlig: brystmerter.

Undersøkelser:

Vanlige: økninger i ALAT og ASAT.

Mindre vanlige: forhøyede nivåer av BUN (blod-urea-nitrogen), økning av kreatininfosfokinase, reduksjon av hematokritt, reduksjon av hemoglobin, hyperkalemi, reduksjon av leukocytter, reduksjon av blodplater, økning av serumkreatinin, økning av urinsyre.

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, gulsot og pankreatitt.

4.9 Overdosering

Det ble ikke rapportert om overdoser av etorikoksib i løpet av de kliniske studiene.

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.

Ved overdose igangsettes vanlige støttetiltak, f.eks. fjerning av uabsorbert materiale fra fordøyelseskanalen, klinisk overvåkning 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: MO1 AH05

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

Gjennomgående i flere kliniske farmakologistudier, ga <INVENTED NAME> 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 indukere av pro-inflammatoriske stimuli og antas primært å være ansvarlig for syntesen av prostanoid 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.

Cirka 3100 pasienter ble behandlet med ≥ 60 mg etorikoksib daglig i tolv uker eller lenger. Det var ingen merkbar forskjell i hyppigheten av alvorlige trombotiske kardiovaskulære forstyrrelser mellom pasienter som fikk ≥ 60 mg etorikoksib, placebo eller naproksen-frie NSAIDs. 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.

I en studie med ca. 7100 pasienter med artrose ble gastrointestinal toleranse av etorikoksib 90 mg (1,5 ganger den anbefalte OA dose) sammenliknet med diklofenak 150 mg. Gjennomsnittlig behandlingstid for pasientene var 11 måneder. Bruk av gastroprotektive midler og lavdose acetylsalisylsyre var tillatt i studien. Gastrointestinale og kardiovaskulære sikkerhetsdata er sammenfattet under.

Gastrointestinal toleranse og sikkerhetsresultater: Signifikant færre pasienter som tok etorikoksib sammenliknet med diklofenak, avbrøt behandlingen på grunn av predefinerte sammensatte endepunkter av kliniske gastrointestinale hendelser og gastrointestinale laboratoriefunn relatert til forhøyede leverfunksjonstester. Forekomsten av kliniske gastrointestinale hendelser som førte til avbrudd i behandlingen, var statistisk signifikant lavere for etorikoksib versus diklofenak (henholdsvis 7,1% mot 9,1%). Hyppigheten av bekreftede øvre gastrointestinale perforasjoner, sår og blødninger var lik for etorikoksib og diklofenak (1,11 hendelser per 100 pasientår).

Følgende ytterligere sikkerhetsresultater ble observert i studien:

Kardiovaskulære data:

Hyppigheten av alvorlige kardiovaskulære trombotiske hendelser var: 1,25 hendelser per 100 pasientår for etorikoksib mot 1,15 hendelser per 100 pasientår for diklofenak (relativ risiko 1,07; 95% CI: 0,65%, 1,74%). Hyppigheten av hjerteinfarkt var 0,68 mot 0,42 hendelser per 100 pasientår for henholdsvis etorikoksib og diklofenak. Hyppigheten av iskemisk slag var 0,14 mot 0,23 per 100 pasientår for henholdsvis etorikoksib og diklofenak.

Kardiorenale hendelser: Statistisk signifikant flere pasienter behandlet med etorikoksib enn med diklofenak erfarte bivirkninger assosiert med hypertensjon (11,7% mot 5,9%) og ødem (7,5% mot 5,9%). Høyere hyppighet i avbrudd av behandlingen på grunn av hypertensjon ble sett (2,3% versus 0,7%), og dette var statistisk signifikant. Forekomst av pasienter som avbrøt behandlingen på grunn av ødem, var 0,9% for etorikoksib mot 0,7% for diklofenak. Forekomsten av hjertesvikt var 0,4% for etorikoksib mot 0,2% for diklofenak.

Leverbivirkninger: Etorikoksib ble assosiert med statistisk signifikant lavere hyppighet i avbrudd av behandlingen enn diklofenak (0,3% mot 5,2%) på grunn av forhøyede leverfunksjonstester. Flertallet av de forhøyede leverfunksjonstester i diklofenak, som resulterte i avbrudd i behandlingen, var høyere enn 3 ganger øvre normalgrense.

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.

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.

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

I to 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 naproxen 500 mg to ganger daglig eller ibuprofen 800 mg tre ganger daglig. Etorikoksib hadde høyere insidens av ulcerasjon sammenlignet med placebo.

En predefinert, kombinert analyse av åtte kliniske studier av cirka 4000 pasienter med OA, RA eller kroniske smerter i korsryggen vurderte insidensen av følgende endepunkter:

1) avbrutt behandling på grunn av øvre gastrointestinale symptomer, 2) avbrutt behandling på grunn av enhver gastrointestinal bivirkning, 3) ny bruk av medikamenter som beskytter mage og tarm, og 4) ny bruk av ethvert medikament mot gastrointestinale plager. Det var omtrent 50% risikoreduksjon for disse endepunktene hos pasienter behandlet med etorikoksib (60, 90 eller 120 mg daglig) sammenlignet med pasienter behandlet med naproxen 500 mg to ganger daglig eller diklofenak 50 mg tre ganger daglig. Det var ingen statistisk signifikante forskjeller mellom etorikoksib og placebo.

I en dobbeltblind randomisert placebokontrollert studie med parallelle grupper ble effekten av etorikoksib (90 mg), celekoksib (200 mg to ganger daglig), naproxen (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 naproxen 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 naproxen (gjennomsnittsendringer fra grunnlinjen for systolisk blodtrykk: etorikoksib 7,7 mmHg, celekoksib 2,4 mmHg, naproxen 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 placenten hos rotter og kaniner og blod-hjerne-barrieren 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 administrasjon av en intravenøs enkeltdose på 25 mg radiomerket etorikoksib til friske personer, ble 70% av radioaktiviteten gjenfunnet i urinen og 20% i feces, 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.

Leverinsuffisiens: 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. Det finnes ingen kliniske eller farmakokinetiske data for pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score ≥ 10). (Se 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 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 4.2 'Barn').

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 ikke observert noen behandlingsrelaterte misdannelser av fostre (verken utvendig eller på skjelettet). Lav insidens av ikke-dose-relaterte kardiovaskulære misdannelser hos kaniner behandlet med etorikoksib ble observert. Sammenheng med behandlingen er ikke fastslått. Hos rotter og kaniner ble ingen fosterskadelige effekter sett ved systemisk eksponering som var lik eller mindre enn den daglige dosen hos mennesker (90 mg). Det ble imidlertid sett redusert fosteroverlevelse ved eksponeringer større enn eller lik 1,5 ganger den menneskelige eksponeringen. (Se 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 (vannfri), krysskarmellosenatrium, magnesiumstearat, mikrokrySTALLINSK cellulose.

Drasjering: Karnaubavoks, laktosemonohydrat, hypromellose, titandioksid (E171), glyseroltriacetat. 60- og 120 mg tablettene inneholder også indigotin (E 132) og gult jernoksid (E 172).

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Boks: Boksen skal være godt lukket.

Blister: Oppbevares i originalpakken.

6.5 Emballasje (type og innhold)

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

Aluminium/aluminiumblister (enkeltdose) i pakninger på 50 eller 100 tabletter.

Hvite, runde, HDPE-bokser med hvitt polypropylenlokk som inneholder 30 eller 90 tabletter.

Alle pakningsstørrelser er ikke nødvendigvis markedsført.

6.6 Instruksjoner vedrørende bruk og håndtering

Ingen spesielle krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

9. MT-DATO FOR FØRSTE GANG/SISTE FORNYELSE

10. OPPDATERINGSDATO