

BILAGA I

**FÖRTECKNING ÖVER LÄKEMEDLETS NAMN, LÄKEMEDELSFORM, STYRKOR,
ADMINISTRERINGSSÄTT AV LÄKEMEDLET SAMT SÖKANDE OCH INNEHAVARE AV
GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I MEDLEMSSTATERNA**

Medlemsstat	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	Styrka	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>
Österrike	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau - City - Straße 6 A-1220 Wien Austria	Arcoxia	90 mg	filmdragerade tabletter	oral användning
Belgien	Merck Sharp and Dohme Chasussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Belgium	Arcoxia	90 mg	filmdragerade tabletter	oral användning
Tjeckien	Merck Sharp & Dohme B.V. Waanderweg 39 NL-2031 BN Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	filmdragerade tabletter	oral användning
Cypern	Merck Sharp & Dohme BV. Waarderweg 39 NL-2031 BN Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	filmdragerade tabletter	oral användning
Danmark	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 Postbox 581 NL 2031 BN Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	filmdragerade tabletter	oral användning
Estland	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Estonia	Arcoxia	90 mg	filmdragerade tabletter	oral användning
Finland	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, P.O Box 581 NL-2031 BN Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	filmdragerade tabletter	oral användning

Medlemsstat	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	Styrka	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>
Frankrike	Merck Sharp Dohme Chibret 3 avenue Hoche 75114 Paris Cedex 8 France	Arcoxia	90 mg	filmdragerade tabletter	oral användning
Tyskland	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Germany	Arcoxia	90 mg	filmdragerade tabletter	oral användning
Grekland	VIANEX S.A. Tatoiou Street Nea Erythrea 14671 Greece	Arcoxia	90 mg	filmdragerade tabletter	oral användning
Ungern	Merck Sharp & Dohme Magyarország Kft. Alkotás utca 50 1123 Budapest Hungary	Arcoxia	90 mg	filmdragerade tabletter	oral användning
Island	Merck Sharp & Dohme - Regulatory Affairs Iceland Smedeland 8 DK-2600 Glostrup Danmark	Arcoxia	90 mg	filmdragerade tabletter	oral användning
Irland	Merck Sharp and Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9B4 England	Arcoxia	90 mg	filmdragerade tabletter	oral användning
Italien	Merck Sharp & Dohme S.p.A. Via G. Fabbioni, 6 00191 Roma Italy	Arcoxia	90 mg	filmdragerade tabletter	oral användning

Lettland	SIA Merck Sharp & Dohme Latvija Skanstes 13 Riga, LV-1013 Latvia	Arcoxia	90 mg	filmdragerade tabletter	oral användning
Litauen	UAB „Merck Sharp & Dohme“ Lenktoji str. 27/ Kestucio str. 59 LT-08124 Vilnius Lithuania	Arcoxia	90 mg	filmdragerade tabletter	oral användning
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme Chaussee de Waterloo 1135 B – 1180 Bruxelles Belgium	Arcoxia	90 mg	filmdragerade tabletter	oral användning
Malta	Merck, Sharp & Dohme Ltd. Hertfordshire Road Hoddesdon Hertsfordshire EN11 9BU United Kindgdom	Arcoxia	90 mg	filmdragerade tabletter	oral användning
Nederländerna	Merck Sharp & Dohme B.V. Waanderweg 39 NL-2031 BN Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	filmdragerade tabletter	oral användning
Norge	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 NL-2031 BN Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	filmdragerade tabletter	oral användning
Polen	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Chłodna 51 00-867 Warsaw Poland	Arcoxia	90 mg	filmdragerade tabletter	oral användning
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda. PRT Quinta da Fonte – Edifício Vasco da Gama,	Arcoxia	90 mg	filmdragerade tabletter	oral användning

	19 - Porto Salvo Paço d' Arcos Portugal				
Slovakien	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O. Box 581 NL-2031 BN Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	filmdragerade tabletter	oral användning
Slovenien	Merck Sharp & Dohme inovativna zdravila d.o.o. Šmartinska 140 1000 Ljubljana Slovenia	Arcoxia	90 mg	filmdragerade tabletter	oral användning
Spanien	Merck Sharp & Dohme de España, S.A. Josefa Valcárcel, 38 28027 Madrid Spain	Arcoxia	90 mg	filmdragerade tabletter	oral användning
Sverige	Merck Sharp & Dohme BV PO Box 581 NL-2003 PC Haarlem Nederländerna	Arcoxia	90 mg	filmdragerade tabletter	oral användning
Storbritannien	Merck Sharpe & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU United Kingdom	Arcoxia	90 mg	filmdragerade tabletter	oral användning

BILAGA II

EMEA:S VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄLEN TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉN OCH BIPACKSEDELN

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

Inledning

Etoricoxib är en selektiv hämmare av COX-2 (cyklooxygenas 2) indicerad för lindring av artros (30–60 mg en gång dagligen), reumatoid artrit (RA, 90 mg en gång dagligen) samt smärta och tecken på inflammation i samband med akut giktartrit (120 mg en gång dagligen).

Etoricoxib ingick i tidigare hänskjutningsförfaranden hos CHMP gällande säkerheten hos selektiva COX-2-hämmare, vilka avslutades 2004 och 2005. Båda hänskjutningsförfarandena gällde säkerheten hos COX-2-hämmande läkemedel, däribland etoricoxib, med särskilt tyngdpunkt på gastrointestinal (GI) och kardiovaskulär säkerhet. Dessa ledde till uppdateringar av produktinformationen vilka inkluderade klassvarningar för risken för kardiovaskulära trombotiska händelser, GI-händelser och allvarliga hudreaktioner med selektiva COX-2-hämmare. Förutom klassvarningar och kontraindikationer, som infördes för alla selektiva COX-2-hämmare, inkluderades en kontraindikation för patienter med hypertoni utan tillräcklig blodtryckskontroll specifikt för etoricoxib, på grund av bevis på högre frekvensen av kardiorenaala händelser än med andra COX-2-hämmande läkemedel.

I mars 2006 lämnade innehavarna av godkännande för försäljning av Arcoxia (etoricoxib) in en ansökan om att utvidga den godkända indikationen, så att den omfattade behandling av ankyloserande spondylit (AS) med en rekommenderad daglig dos på 90 mg. Vid bedömningsprocessen uppstod betänkligheter gällande långsiktig säkerhet med etoricoxib 90 mg hos patienter med AS. Efter betänkligheter rörande möjlig ökad kardiovaskulär risk i samband med användning av dosen 90 mg av etoricoxib, ansåg Frankrike att en granskning av nytta/risk-profilen för Arcoxia var nödvändig. Därför skickade Frankrike en anmälan som mottogs av EMEA den 19 september 2007 och ett hänskjutningsförfarande enligt artikel 6.12 i kommissionens förordning (EG) nr 1084/2003 inleddes den 20 september 2007.

CHMP granskade de data som framlades av innehavarna av godkännande för försäljning, vilka kom från kliniska prövningar, studier av läkemedelutnyttjande och spontanrapportering av biverkningar. CHMP bedömde framlagda effektdata för AS och insamlade säkerhetsdata avseende AS, och även i populationen med reumatoid artrit för vilken samma dos är godkänd för behandling.

Den 26 juni 2008 drog CHMP slutsatsen att data bekräftade den kända relativa renovaskulära säkerhetsprofilen för etoricoxib (hypertoni, ödem och kronisk hjärtsvikt), men likartade kardiovaskulära trombotiska risker som diklofenak och viss fördel när det gällde övre GI-säkerhet framför naproxen och diklofenak (men ingen särskild fördel när det gällde nedre GI-säkerhet). Det finns begränsade direktjämförande säkerhetsdata för enskilda NSAID-preparat förutom diklofenak och naproxen. Det är därför svårt att fastställa riskerna med etoricoxib jämfört med ibuprofen, ketoprofen eller andra mindre använda NSAID-preparat.

Data på läkemedelsutnyttjande visade att en del patienter med högt blodtryck initierades med etoricoxib. CHMP rekommenderar därför att kontraindikationen för hypertoni-patienter förstärks och uppmärksammar förskrivare att blodtrycket bör övervakas, särskilt under 2 veckor efter behandlingens påbörjande. Hälso- och sjukvårdspersonal skulle påminnas om dessa åtgärder genom ett informationsbrev.

Data från kliniska studier visade kliniskt betydelsefull behandlingseffekt av 90 mg etoricoxib en gång dagligen vid indikationen AS, men det finns en del tillgängliga data som indikerar att även lägre doser kan visa effekt. CHMP rekommenderar därför att dosfinnarstudier undersöks för att avgöra om behandling med 60 mg en gång dagligen skulle vara tillräckligt för vissa patienter.

Baserat på granskningen av tillgängliga data, anser CHMP att fördelarna med etoricoxib överväger riskerna vid behandling av ankyloserande spondylit.

SKÄL TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉN OCH BIPACKSEDELN

- Kommittén behandlade hänskjutandet som gjorts i enlighet med artikel 6.12 i kommissionens förordning (EG) nr 1084/2003 för Arcoxia med synonymer.

Med beaktande av följande:

- Mot bakgrund av tillgängliga data fann CHMP att nytta/risk-balansen för Arcoxia (etoricoxib) i dosen 90 mg vid indikationen AS är positiv. Omarbetade avsnitt för kontraindikationer och varningar har dock lagts till i produktresumén och bipacksedeln när det gäller kardiorenal säkerhet.

CHMP rekommenderade godkännande av variationen av godkännandena för försäljning för vilka produktresuméer, märkning och bipacksedlar presenteras i bilaga III och under de förhållanden som anges i bilaga IV.

BILAGA III

**PRODUKTRESUMÉ,
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

<ARCOXIA (se bilaga I)> 30 mg filmdragerade tabletter
<ARCOXIA (se bilaga I)> 60 mg filmdragerade tabletter
<ARCOXIA (se bilaga I)> 90 mg filmdragerade tabletter
<ARCOXIA (se bilaga I)> 120 mg filmdragerade tabletter
[Se bilaga I.- Kompletteras nationellt]

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 30 mg, 60 mg, 90 mg eller 120 mg etoricoxib.

Hjälpämne:

30 mg: Laktos 1,4 mg
60 mg: Laktos 2,8 mg
90 mg: Laktos 4,2 mg
120 mg: Laktos 5,6 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

30 mg tabletter: Blågröna, äppelformade bikonvexa tabletter <märkta "101" på ena sidan och "ACX 30" på den andra sidan>.

60 mg tabletter: Mörkgröna, äppelformade, bikonvexa tabletter <märkta '200' på ena sidan och "ARCOXIA 60" på den andra sidan>.

90 mg tabletter: Vita, äppelformade, bikonvexa tabletter <märkta '202' på ena sidan och "ARCOXIA 90" på den andra sidan>.

120 mg tabletter: Ljusgröna, äppelformade, bikonvexa tabletter märkta <'204' på ena sidan och "ARCOXIA 120" på den andra sidan>.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

För symtomatisk lindring av artros, reumatoid artrit (RA), ankyloserande spondylit samt smärta och tecken på inflammation i samband med akut giktarttrit.

Beslut om att förskriva en selektiv COX-2-hämmare ska baseras på en individuell bedömning av patientens samtliga riskfaktorer (se avsnitt 4.3, 4.4).

4.2 Dosering och administreringssätt

<Arcoxia> ges peroralt och kan tas med eller utan föda. Tid till effekt av läkemedlet kan vara kortare när <Arcoxia> ges utan mat. Detta bör beaktas när snabb symtomatisk lindring behövs. Eftersom de kardiovaskulära riskerna med etoricoxib kan öka med dos och behandlingstid, bör kortast möjliga behandlingstid eftersträvas och lägsta effektiva dygnsdos användas. Patientens behov av

symtomlindring bör, liksom terapivaret, utvärderas regelbundet, speciellt hos patienter med artros (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.8 och 5.1).

Artros

Den rekommenderade dosen är 30 mg en gång dagligen. Hos vissa patienter med otillräcklig symtomlindring, kan en ökad dos om 60 mg en gång dagligen öka effekten. Om en ökad terapeutisk fördel uteblir, skall andra behandlingsalternativ övervägas.

Reumatoid artrit

Den rekommenderade dosen är 90 mg en gång dagligen.

Akut giktartit

Den rekommenderade dosen är 120 mg en gång dagligen. Etoricoxib 120 mg bör endast användas under perioden med akuta symtom. I kliniska prövningar för akut giktartit gavs etoricoxib under 8 dagar.

Ankyloserande spondylit

Den rekommenderade dosen är 90 mg en gång dagligen.

Doser högre än de rekommenderade för varje indikation har antingen inte visat ytterligare effekt eller inte studerats. Följaktligen:

Dosen vid artros bör ej överstiga 60 mg dagligen.

Dosen vid reumatoid artrit och ankyloserande spondylit bör ej överstiga 90 mg dagligen.

Dosen vid akut gikt bör ej överstiga 120 mg dagligen, begränsat till maximalt 8 dagars behandling.

Äldre

Dosjustering är inte nödvändig hos äldre patienter. Som för andra läkemedel bör försiktighet iaktas med äldre patienter (se avsnitt 4.4).

Leverinsufficiens

Hos patienter med mild leverdysfunktion (Child-Pugh skala 5-6) bör en dos om 60 mg en gång dagligen inte överskridas, oavsett indikation. Hos patienter med måttlig leverdysfunktion (Child-Pugh skala 7-9) bör dosen 60 mg **varannan dag** inte överskridas, oavsett indikation. Administrering av 30 mg en gång dagligen kan även övervägas.

Klinisk erfarenhet är begränsad särskilt hos patienter med måttlig leverdysfunktion och försiktighet bör iaktas. Det finns ingen klinisk erfarenhet av patienter med svår leverdysfunktion (Child-Pugh skala ≥ 10). Därför är användning kontraindicerad hos dessa patienter (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

Njurinsufficiens

Dosjustering är inte nödvändig hos patienter med kreatininclearance ≥ 30 ml/min (se avsnitt 5.2).

Användning av etoricoxib hos patienter med kreatininclearance < 30 ml/min är kontraindicerad (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Barn

Etoricoxib är kontraindicerat till barn och ungdomar under 16 år (se avsnitt 4.3).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller något av hjälpämnen (se avsnitt 6.1).

Aktivt ulcus eller aktiv gastrointestinal (GI) blödning.

Patienter som fått bronkospasm, akut rinit, näspolyper, angioneurotiskt ödem, urtikaria eller reaktioner av allergisk typ efter användning av acetylsalicylsyra eller NSAID inklusive COX-2 (cyklooxygenas-2)-hämmare.

Graviditet och amning (se avsnitt 4.6 och 5.3).

Svår leverdysfunktion (serum albumin < 25 g/l eller Child-Pugh skala ≥ 10).

Uppskattat renalt kreatininclearance <30 ml/min.

Barn och ungdomar under 16 år.

Inflammatorisk tarmsjukdom.

Kronisk hjärtsvikt (NYHA II-IV).

Patienter med hypertoni vars blodtryck konstant ligger över 140/90mmHg och som ej är adekvat kontrollerat.

Etablerad ischaemisk hjärtsjukdom, perifer kärlsjukdom och/eller cerebrovaskulär sjukdom.

4.4 Varningar och försiktighet

Gastrointestinala effekter

Övre gastrointestinala komplikationer (perforationer, ulcus eller blödningar (PUBs)), vissa med fatal utgång, har förekommit hos patienter som behandlats med etoricoxib.

Försiktighet bör iakttas vid behandling av patienter som löper stor risk att utveckla gastrointestinala komplikationer med NSAID: äldre patienter, patienter som samtidigt använder någon annan NSAID eller acetylsalicylsyra, och patienter med gastrointestinala sjukdomar såsom ulcerationer och gastrointestinala blödningar i anamnesen.

Risken för gastrointestinala biverkningar (gastrointestinala ulcerationer eller andra gastrointestinala komplikationer) ökar ytterligare när etoricoxib tas tillsammans med acetylsalicylsyra (även vid låga doser). Kliniska långtidsstudier har inte visat någon signifikant skillnad vad gäller gastrointestinal säkerhet mellan selektiva COX-2-hämmare + acetylsalicylsyra jämfört med NSAID + acetylsalicylsyra (se avsnitt 5.1).

Kardiovaskulära effekter

Kliniska studier antyder att läkemedelsklassen selektiva COX-2-hämmare kan förknippas med en risk för trombotiska händelser (framför allt hjärtinfarkt och stroke), jämfört med placebo och vissa NSAID. Då de kardiovaskulära riskerna med etoricoxib kan öka med dos och behandlingstid, bör kortast möjliga behandlingstid samt den lägsta effektiva dagliga dosen användas. Patientens behov av symtomatisk lindring samt terapisvar bör utvärderas regelbundet, speciellt hos patienter med artros (se avsnitt 4.2, 4.3, 4.8 och 5.1).

Patienter med betydande riskfaktorer för kardiovaskulära händelser (t ex hypertoni, hyperlipidemi, diabetes mellitus, rökning) bör endast behandlas med etoricoxib efter noggrant övervägande (se avsnitt 5.1)

Selektiva COX-2-hämmare kan inte ersätta acetylsalicylsyra som profylax mot kardiovaskulära tromboemboliska sjukdomar, eftersom de saknar trombocytageragationshämmande effekt. Trombocytageragationshämmande behandling skall därför inte avbrytas (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Renala effekter

Renala prostaglandiner kan spela en kompensatorisk roll vid upprätthållandet av renal perfusion. Därför kan användning av etoricoxib vid nedsatt renal perfusion orsaka en minskad prostaglandinbildning och sekundärt minskat renalt blodflöde, och därmed försämra njurfunktionen. Patienter som löper störst risk för detta är de med tidigare signifikant försämrad njurfunktion, inkompenserad hjärtsvikt eller cirros. Kontroll av njurfunktionen hos dessa patienter bör övervägas.

Vätskeretention, ödem och hypertoni

I likhet med andra läkemedel som hämmar prostaglandinsyntesen, har vätskeretention, ödem och hypertension setts hos patienter som behandlats med etoricoxib. Alla icke-steroida inflammatoriska läkemedel (NSAID), inklusive etoricoxib, kan förknippas med nyttillkommen eller återkommande kroniskt hjärtsvikt. För information om dosrelaterad respons för etoricoxib, se avsnitt 5.1. Försiktighet bör iaktas vid behandling av patienter med hjärtsvikt, vänsterkammardysfunktion eller hypertoni i anamnesen, samt hos patienter med ödem av annan orsak i anamnesen. Om kliniska belägg för en försämring av tillståndet hos dessa patienter föreligger bör lämpliga åtgärder vidtas, inklusive avbrytande av behandlingen med etoricoxib.

Etoricoxib kan, speciellt vid höga doser, förknippas med mer frekvent och allvarlig hypertoni än vissa andra NSAID och selektiva COX-2-hämmare. Blodtrycket bör därför vara under kontroll före behandling med etoricoxib (se avsnitt 4.3) och övervakas särskilt noggrant under behandlingstiden. Blodtrycket bör kontrolleras inom två veckor efter påbörjad behandling och regelbundet därefter. Om en betydande ökning av blodtrycket sker bör alternativ behandling övervägas.

Hepatiska effekter

Förhöjda värden av alaninaminotransferas (ALAT) och/eller aspartataminotransferas (ASAT) (cirka tre gånger eller mer över den övre normalgränsen) har rapporterats hos cirka 1% av patienterna som behandlades med 30, 60 och 90 mg etoricoxib dagligen i upp till ett år i kliniska studier.

Patienter med symtom och/eller tecken på leverdysfunktion eller hos vilka ett onormalt leverfunktionsvärde har uppmätts bör kontrolleras. Om tecken på leverinsufficiens uppkommer eller om kvarstående onormala leverfunktionsvärden (tre gånger den övre normalgränsen) uppmäts bör etoricoxib utsättas.

Allmänt

Om patientens tillstånd försämras under pågående behandling vad gäller någon av ovan nämnda händelser, skall lämpliga åtgärder vidtas och avbrytande av behandling med etoricoxib bör övervägas. Lämplig medicinsk övervakning bör upprätthållas när etoricoxib används av äldre samt patienter med njur-, lever- eller hjärtdysfunktion.

Försiktighet bör iaktas när behandling inleds med etoricoxib till patienter med uttalad dehydrering. Det rekommenderas att rehydrera patienterna innan behandling med etoricoxib inleds.

Allvarliga hudreaktioner, i vissa fall med fatal utgång, inklusive exfoliativ dermatit, Steven-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolis har rapporterats i mycket sällsynta fall i samband med användning av NSAID och vissa selektiva COX-2 hämmare under uppföljning efter lansering (se avsnitt 4.8). Risken för dessa reaktioner förefaller vara störst i början av behandlingen. Reaktionerna debuterar i de flesta fall under den första behandlingsmånaden. Allvarliga överkänslighetsreaktioner (såsom anafylaxi och angioödem) har rapporterats hos patienter som fått etoricoxib (se avsnitt 4.8). Vissa selektiva COX-2 hämmare har förknippats med en ökad risk för hudreaktioner hos patienter med läkemedelsinducerad allergi i anamnesen. Behandling med etoricoxib bör avbrytas vid första tecken på uppkomst av hudutslag, slemhinneskada eller något annat tecken på överkänslighet.

Etoricoxib kan maskera feber och andra tecken på inflammation.

Försiktighet bör iaktas vid samtidig administrering av etoricoxib och warfarin eller andra orala antikoagulantia (se avsnitt 4.5).

I likhet med andra läkemedel som hämmar COX-2 cyklooxygenas/prostaglandinsyntesen rekommenderas inte användning av etoricoxib, till kvinnor som önskar bli gravida (se avsnitt 4.6, 5.1 och 5.3).

<Arcoxia> tabletter innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel; galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Perorala antikoagulantia: Hos individer stabiliserade på kronisk warfarinbehandling var tillförsel av 120 mg etoricoxib dagligen förenat med en cirka 13% -ig ökning av protrombintiden International Normalised Ratio (INR). Därför bör patienter som får perorala antikoagulantia kontrolleras noggrant avseende protrombintiden INR, särskilt under de första dagarna då behandling med etoricoxib inleds eller dosen av etoricoxib ändras (se avsnitt 4.4).

Diuretika, ACE-hämmare och angiotensin II-receptor antagonister: NSAID kan reducera effekten av diuretika och andra blodtryckssänkande läkemedel. Hos vissa patienter med försämrad njurfunktion (t ex dehydrerade patienter eller äldre patienter med nedsatt njurfunktion) kan samtidig användning av en ACE-hämmare eller angiotensin II-receptor antagonist och medel som hämmar cyklooxygenas orsaka ytterligare försämring av njurfunktionen, möjligen även akut njursvikt, som vanligtvis är reversibel. Dessa interaktioner bör övervägas hos patienter som tar etoricoxib samtidigt med ACE-hämmare eller angiotensin II-receptor antagonister. Kombinationen ska därför ges med försiktighet, särskilt till äldre. Patienten ska vara väl hydrerad och monitorering av njurfunktionen efter insättning av samtidig behandling, samt regelbundet därefter, bör övervägas.

Acetylsalicylsyra: I en studie med friska individer, vid steady state, hade 120 mg etoricoxib en gång dagligen ingen effekt på den antitrombotiska effekten av acetylsalicylsyra (81 mg en gång dagligen). Etoricoxib kan användas samtidigt med acetylsalicylsyra i doser som används för kardiovaskulär profylax (acetylsalicylsyra i lågdos). Samtidig användning av acetylsalicylsyra i lågdos med etoricoxib kan dock resultera i en ökad frekvens av GI-ulcerationer eller andra komplikationer jämfört med etoricoxib givet ensamt. Samtidig användning av etoricoxib med acetylsalicylsyradoser över de som används vid kardiovaskulär profylax eller med andra NSAID rekommenderas ej (se avsnitt 5.1 och 4.4).

Ciklosporin och takrolimus: Trots att denna interaktion inte har studerats med etoricoxib kan samtidig administrering med ciklosporin eller takrolimus och ett NSAID öka den nefrotoxiska effekten av ciklosporin eller takrolimus. Njurfunktionen bör övervakas när etoricoxib kombineras med något av dessa läkemedel.

Farmakokinetiska interaktioner

Effekten av etoricoxib på farmakokinetiken för andra läkemedel

Litium: NSAID minskar den renala utsöndringen av litium och ökar därmed plasmakoncentrationer av litium. Om nödvändigt, övervaka noggrant litiumnivån och justera litiumdoseringen när kombinationen används och vid utsättning av NSAID.

Metotrexat: Två studier undersökte effekterna av 60, 90 eller 120 mg etoricoxib givet en gång dagligen i sju dagar till patienter som fick metotrexatdoser om 7,5 till 20 mg en gång i veckan för reumatoid artrit. 60 och 90 mg etoricoxib hade ingen effekt på plasmakoncentrationer av metotrexat eller renalt clearance. I en studie hade 120 mg etoricoxib ingen effekt, men i den andra studien ökade 120 mg etoricoxib plasmakoncentrationerna av metotrexat med 28% och minskade renalt clearance av

metotrexat med 13%. Lämplig monitorering av metotrexatrelaterad toxicitet rekommenderas när etoricoxib administreras samtidigt med metotrexat.

Perorala antikonceptionsmedel: Administrering av 60 mg etoricoxib tillsammans med ett peroralt antikonceptionsmedel innehållande 35 mikrogram etinylöstradiol och 0,5 till 1 mg noretindron i 21 dagar, ökade steady-state AUC_{0-24h} av etinylöstradiol med 37%. 120 mg etoricoxib givet tillsammans med samma perorala antikonceptionsmedel samtidigt eller med 12 timmars mellanrum, ökade steady-state AUC_{0-24h} av etinylöstradiol med 50 till 60%. Denna ökning av etinylöstradiolkoncentrationen bör övervägas vid val av ett lämpligt peroralt antikonceptionsmedel för användning tillsammans med etoricoxib. En ökad exponering av etinylöstradiol kan öka incidensen av biverkningar associerade med perorala antikonceptionsmedel (t ex venösa tromboemboliska händelser hos kvinnor med risk för detta).

Hormonell substitutionsbehandling (HRT): Administrering av 120 mg etoricoxib tillsammans med hormonell substitutionsbehandling bestående av konjugerade östrogener (0,625 mg Premarina) under 28 dagar ökade genomsnittligt steady state AUC_{0-24h} för okonjugerat östron (41%), ekvilin (76%) och 17- β -östradiol (22%). Effekten av rekommenderad dos av etoricoxib (30, 60 och 90 mg) vid långtidsbruk har ej studerats. Effekten av 120 mg etoricoxib på exponeringen (AUC_{0-24h}) för dessa östrogena beståndsdelar av Premarina var mindre än hälften av den som sågs när Premarina administrerades ensamt och dosen ökades från 0,625 till 1,25 mg. Den kliniska signifikansen av dessa öknings är okänd och högre doser av Premarina studerades ej i kombination med etoricoxib. Dessa öknings av östrogenkoncentrationen bör övervägas vid val av post-menopausal hormonbehandling för användning tillsammans med etoricoxib eftersom ökningen i östrogenexponering kan öka risken för biverkningar som förknippas med hormonell substitutionsbehandling.

Prednison/prednisolon: I läkemedelsinteraktionsstudier hade etoricoxib ingen kliniskt betydelsefull effekt på farmakokinetiken för prednison/prednisolon.

Digoxin: 120 mg etoricoxib administrerat till friska frivilliga en gång dagligen i 10 dagar förändrade inte steady state AUC_{0-24h} i plasma för digoxin eller den renala eliminationen av digoxin. En liten ökning av digoxin C_{max} sågs (cirka 33%). Generellt är denna ökning inte betydelsefull för de flesta patienter. Patienter med hög risk för digoxintoxicitet bör dock monitoreras för detta när etoricoxib och digoxin ges samtidigt.

Effekt av etoricoxib på läkemedel som metaboliseras av sulfotransferaser

Etoricoxib är en hämmare av human sulfotransferasaktivitet, särskilt SULT1E1 och har visats öka serumkoncentrationer av etinylöstradiol. Då kunskap om effekterna av multipla sulfotransferaser i dagsläget är begränsade och de kliniska konsekvenserna för många läkemedel fortfarande undersöks, kan det vara klokt att iaktta försiktighet när etoricoxib administreras samtidigt med andra läkemedel som primärt metaboliseras av humana sulfotransferaser (t ex peroralt salbutamol och minoxidil).

Effekt av etoricoxib på läkemedel som metaboliseras av CYP-isoenzymer

Baserat på *in vitro*-studier förväntas inte etoricoxib hämma cytokrom P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eller 3A4. I en studie på friska försökspersoner förändrade inte administrering av 120 mg etoricoxib dagligen CYP 3A4-aktiviteten i levern utvärderat genom erytromycin utandningstest.

Effekter av andra läkemedel på farmakokinetiken för etoricoxib

Den huvudsakliga metaboliseringsvägen för etoricoxib är beroende av CYP-enzym. CYP 3A4 tycks bidra till metabolismen av etoricoxib *in vivo*. *In vitro*-studier tyder på att CYP 2D6, CYP 2C9, CYP 1A2 och CYP 2C19 kan katalysera den huvudsakliga metaboliska nedbrytningsvägen, men deras kvantitativa roll har inte studerats *in vivo*.

Ketokonazol: Ketokonazol, en potent hämmare av CYP 3A4, hade vid dosen 400 mg en gång dagligen i 11 dagar till friska frivilliga inte någon kliniskt betydelsefull effekt på farmakokinetiken av en engångsdos 60 mg etoricoxib (43% ökning av AUC).

Rifampicin: Samtidig användning av etoricoxib med rifampicin, en potent inducerare av CYP-enzym, gav en 65% -ig minskning i plasmakoncentrationer av etoricoxib. Denna interaktion kan resultera i återkomst av symptom när etoricoxib ges samtidigt som rifampicin. Trots att denna information kan antyda att dosen av etoricoxib behöver höjas, har högre doser av etoricoxib än de angivna för varje indikation inte studerats kombinerat med rifampicin och rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.2).

Antacida: Antacida påverkar inte farmakokinetiken för etoricoxib i kliniskt relevant omfattning.

4.6 Graviditet och amning

Graviditet

Liksom för alla läkemedelssubstanser som hämmar COX-2, rekommenderas inte användning av etoricoxib till kvinnor som önskar bli gravida.

Inga kliniska data från exponerade graviditeter föreligger för etoricoxib. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Risken hos människa vid graviditet är okänd. Etoricoxib, liksom andra läkemedel som hämmar prostaglandinsyntesen, kan orsaka uterin inertia och prematur slutning av ductus arteriosus under sista trimestern. Etoricoxib är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3). Om en kvinna blir gravid under behandling, ska etoricoxib sättas ut.

Amning

Det är okänt om etoricoxib utsöndras i bröstmjölken. Etoricoxib utsöndras i mjölken hos diande råttor. Kvinnor som använder etoricoxib ska inte amma (se avsnitt 4.3 och 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier avseende effekten av etoricoxib på förmågan att köra bil eller använda maskiner har utförts. Patienter som upplever yrsel, vertigo eller somnolens vid behandling med etoricoxib bör dock avstå från att köra bil eller handha maskiner.

4.8 Biverkningar

I kliniska studier utvärderades etoricoxib avseende säkerhet hos 7152 individer, inklusive 4614 patienter med artros, RA, kronisk ländryggsmärta eller ankyloserande spondylit (cirka 600 patienter med artros eller RA behandlades i ett år eller mer).

I kliniska studier var biverkningsprofilen likvärdig hos patienter med artros eller RA som behandlades med etoricoxib ett år eller längre.

I en klinisk studie vid akut giktarttrit behandlades patienter med 120 mg etoricoxib en gång dagligen i åtta dagar. Biverkningsprofilen i denna studie var generellt likvärdig med den rapporterad i de kombinerade studierna på artros, RA och kronisk ländryggsmärta.

I ett uppföljningsprogram avseende kardiovaskulär säkerhet, där sammanslagna data från tre studier med aktiv jämförelsesubstans ingår, ingick 17 412 patienter med artros eller RA som behandlats med etoricoxib (60 eller 90 mg) under ca 18 månader (medelvärde). Säkerhetsdata från detta uppföljningsprogram redovisas i avsnitt 5.1.

Följande biverkningar har rapporterats efter marknadsintroduktion eller observerades med en högre incidens än placebo i kliniska prövningar med patienter med artros, RA, kronisk ländryggsmärta eller

ankyloserande spondylit eller i studierna som ingår i MEDAL-programmet. Patienterna behandlades med 30 mg, 60 mg eller 90 mg etoricoxib i upp till 12 veckor.

[Mycket vanlig ($\geq 1/10$) Vanlig ($\geq 1/100$ till $< 1/10$) Mindre vanlig ($\geq 1/1000$ till $\leq 1/100$) Sällsynt ($\geq 1/10\ 000$ till $\leq 1/1000$) Mycket sällsynt ($\leq 1/10\ 000$), inga kända (kan inte beräknas från tillgängliga data)]

Infektioner och infestationer:

Mindre vanlig: Gastroenterit, övre luftvägsinfektion, urinvägsinfektion.

Immunsystemet:

Mycket sällsynt: Överkänslighetsreaktioner inklusive angioödem, anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner inklusive chock.

Metabolism och nutrition:

Vanlig: Ödem/vätskeretension.

Mindre vanlig: Aptitökning eller -minskning, viktökning.

Psyksiska störningar:

Mindre vanlig: Ångest, depression, nedsatt mental skärpa.

Mycket sällsynt: Förvirring, hallucinationer.

Centrala och perifera nervsystemet:

Vanlig: Yrsel, huvudvärk.

Mindre vanlig: Förändring av smakkänsla, insomni, parestesi/hypestesi, somnolens.

Ögon:

Mindre vanlig: Dimsyn, konjunktivit.

Öron och balansorgan:

Mindre vanlig: Tinnitus, vertigo.

Hjärtat:

Vanlig: Palpitationer.

Mindre vanlig: Förmaksflimmer, hjärtsvikt, ospecifika EKG-förändringar, hjärtinfarkt*.

Blodkär:

Vanlig: Hypertoni.

Mindre vanlig: Vallning, cerebrovaskulär händelse*, transitorisk ischemisk attack.

Mycket sällsynt: Hypertensiv kris.

* I analyser av placebokontrollerade- och aktivt kontrollerade kliniska långtidsstudier har selektiva COX-2 hämmare förknippats med en ökad risk för allvarliga arteriella trombotiska händelser, inklusive hjärtinfarkt och stroke. Den absoluta riskökningen för sådana händelser överstiger troligen inte 1% per år enligt tillgängliga data (mindre vanlig).

Andningsvägar:

Mindre vanlig: Hosta, dyspné, näsblödning.

Mycket sällsynt: Bronkospasm.

Magtarmkanalen:

Vanlig: Gastrointestinala rubbningar (t ex buksmärta, flatulens, halsbränna), diarré, dyspepsi, epigastrisk obehagskänsla, illamående.

Mindre vanlig: Bukspänning, sura uppstötningar, förändrat tarmrörelsemönster, förstoppning, muntorrhet, gastroduodenalt sår, colon irritabile, esofagit, munsår, kräkningar, gastrit.

Mycket sällsynt: Ulcus inklusive gastrointestinal perforation och blödning (främst hos äldre).

Lever och gallvägar:
Mycket sällsynt: Hepatit.

Hud och subkutan vävnad:
Vanlig: Ekkymos.
Mindre vanlig: Ansiktsödem, pruritus, utslag.
Mycket sällsynt: Urtikaria, Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys.

Muskulo-skeletala systemet och bindväven:
Mindre vanlig: Muskelkramp/spasm, muskulo-skeletal smärta/stelhet.

Njurar och urinvägar:
Mindre vanlig: Proteinuri.
Mycket sällsynt: Njurinsufficiens inklusive njursvikt, vanligtvis reversibel vid avbrytande av behandlingen (se avsnitt 4.4).

Allmänna symtom och /eller symptom vid administreringsstället:
Vanlig: Asteni/trötthet, influensaliknande symtom.
Mindre vanlig: Bröstmärta.

Undersökningar:
Vanlig: Förhöjt ALAT, förhöjt ASAT.
Mindre vanlig: Förhöjt urea i blodet, förhöjt kreatinfosfokinas, sänkt hematokrit, sänkt hemoglobin, hyperkalemi, minskad mängd leukocyter, minskad mängd trombocyter, förhöjt serumkreatinin, förhöjd urinsyra.
Sällsynt: Sänkt natrium i blodet.

Följande allvarliga biverkningar har rapporterats i samband med användning av NSAID och kan inte uteslutas för etoricoxib: nefrotoxicitet inklusive interstitiell nefrit och nefrotiskt syndrom; hepatotoxicitet inklusive leversvikt, gulsot och pankreatit.

4.9 Överdoser

Administrering av engångsdoser av etoricoxib upp till 500 mg och multipla doser upp till 150 mg/dag i 21 dagar i kliniska studier resulterade inte i signifikant toxicitet. Akut överdosering med etoricoxib har rapporterats, däremot rapporterades inte biverkningar i flertalet av fallen. De vanligast uppträdande biverkningarna överensstämde med säkerhetsprofilen för etoricoxib (t ex gastrointestinala och kardiorenala händelser).

Vid överdosering vidtas gängse understödande åtgärder, exempelvis att avlägsna icke absorberat material från det gastrointestinala systemet, vidta klinisk övervakning samt, om nödvändigt, inleda symtomatisk behandling.

Etoricoxib är inte dialyserbart via hemodialys. Det är okänt om etoricoxib är dialyserbart via peritonealdialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiinflammatoriska och antireumatiska medel, icke-steroida medel, coxiber. ATC-kod: MO1AH05

Verkningsmekanism

Etoricoxib är en peroral selektiv cyklooxygenas-2(COX-2)-hämmare inom det kliniska dosintervallet.

Genomgående i kliniska farmakologistudier gav etoricoxib dosberoende hämning av COX-2 utan hämning av COX-1 vid doser upp till 150 mg dagligen. Etoricoxib hämmade inte gastrisk prostaglandinsyntes och hade ingen effekt på trombocytfunktion.

Cyklooxygenas svarar för bildning av prostaglandiner. Två isoformer, COX-1 och COX-2, har identifierats. COX-2 är den isoform som visats induceras via pro-inflammatoriska stimuli och antas vara primärt involverad i bildningen av prostanoider som framkallar smärta, inflammation och feber. COX-2 är också involverat i ovulation, implantation och slutning av ductus arteriosus, reglering av njurfunktionen och CNS-funktion (feberinduktion, smärtupplevelse och kognitiv funktion). Det kan också ha en roll vid utläkning av ulcus. COX-2 har identifierats i vävnad runt magsår hos människa men dess relevans vid utläkning av ulcus har ej fastställts.

Effekt

Hos patienter med artros gav 60 mg etoricoxib en gång dagligen signifikanta förbättringar av smärta och patientutvärderingar av sjukdomsstatus. Dessa positiva effekter sågs så tidigt som vid andra behandlingsdagen och varade i upp till 52 veckor. Studier med etoricoxib 30 mg en gång dagligen visade en överlägsen effekt jämfört med placebo under en 12 veckor lång behandlingsperiod (liknande utvärderingar som vid ovanstående studier användes). I en flerdosstudie visade etoricoxib 60 mg signifikant större förbättring jämfört med 30 mg vad gäller alla primära endpoints under 6 veckors behandling. Dosen om 30 mg har ej studerats hos patienter med handartros.

Hos patienter med reumatoid artrit (RA), gav 90 mg etoricoxib en gång dagligen signifikant lindring av smärta och inflammation samt förbättrad rörlighet. Dessa effekter kvarstod under den 12 veckor långa behandlingsperioden.

Hos patienter med attacker av akut giktartit lindrade 120 mg etoricoxib en gång dagligen, under en åtta dagars behandlingsperiod, måttlig till extrem ledsmärta och inflammation jämförbart med 50 mg indometacin tre gånger dagligen. Smärtlindring sågs så tidigt som fyra timmar efter påbörjad behandling.

Hos patienter med ankyloserande spondylit gav etoricoxib 90 mg en gång dagligen signifikanta förbättringar vad gäller ryggsmärta, inflammation, stelhet och funktion. Den kliniska fördelen av etoricoxib sågs redan under andra dagen efter påbörjad behandling och bibehölls under behandlingsperioden om 52 veckor.

I studier specifikt utformade för att mäta tiden till effekt av etoricoxib, sågs effekt så tidigt som 24 minuter efter dosering.

Säkerhet

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

MEDAL programmet var ett prospektivt utformat kardiovaskulärt säkerhetsuppföljningsprogram där data från tre randomiserade, dubbel-blinda studier med aktivt jämförelsepreparat bedömdes sammantaget (poolade resultat), studierna MEDAL, EDGE II och EDGE.

MEDAL var en endpoint-studie med inriktning att följa kardiovaskulär säkerhet hos 17 804 patienter med artros och 5 700 patienter med RA som behandlats med etoricoxib 60 mg (artros) eller 90 mg (artros och RA) eller diklofenak 150 mg dagligen under i genomsnitt 20,3 månader (maximalt 42,3 månader, median 21,3 månader). I denna studie registrerades endast allvarliga biverkningar och biverkningar som ledde till behandlingsavbrott.

I EDGE och EDGE II studierna jämfördes den gastrointestinala tolerabiliteten för etoricoxib och diklofenak. I EDGE-studien ingick 7 111 artrospatienter som behandlats med etoricoxib i dosen 90 mg dagligen (1,5 gånger den rekommenderade dosen vid artros) eller diklofenak 150 mg dagligen under i genomsnitt 9,1 månader (maximalt 16,6 månader, median 11,4 månader). I EDGE II-studien ingick 4 086 patienter med RA som behandlades med 90 mg etoricoxib dagligen eller diklofenak 150 mg dagligen under i genomsnitt 19,2 månader (maximalt 33,1 månader, median 24 månader).

I det sammantagna MEDAL-programmet behandlades 34 701 patienter med artros eller RA under i genomsnitt 17,9 månader (maximalt 42,3 månader, median 16,3 månader), där ungefär 12 800 patienter fick behandling under mer än 24 månader. Patienter som inkluderades i programmet hade en mängd olika kardiovaskulära och gastrointestinala riskfaktorer vid studiestart. Patienter exkluderades om de nyligen hade haft hjärtinfarkt, genomgått bypass-operation eller om de genomgått ballongvidgning under de senaste sex månaderna. Användning av gastroprotektiva läkemedel och acetylsalicylsyra i lågdos var tillåtet i studierna.

Sammantagen säkerhet

Det förelåg ingen signifikant skillnad mellan etoricoxib och diklofenak med avseende på frekvensen trombotiska kardiovaskulära händelser. Kardioresnala biverkningar sågs oftare med etoricoxib än med diklofenak. Denna effekt var dos-beroende (se specifika resultat nedan). Gastrointestinala och hepatiska biverkningar sågs signifikant oftare med diklofenak än med etoricoxib. Incidensen biverkningar i EDGE och EDGE II och andelen biverkningar som bedömdes som allvarliga eller föranledde behandlingsavbrott var i MEDAL-studien högre för etoricoxib än för diklofenak.

Kardiovaskulära säkerhetsresultat

Frekvensen av säkerställda allvarliga trombotiska kardiovaskulära händelser (bestående av hjärt-, cerebrovaskulära och perifera vaskulära händelser) var jämförbar för etoricoxib och diklofenak och sammanfattas i tabellen nedan. Det förelåg inga statistiskt signifikanta skillnader i frekvensen av trombotiska händelser mellan etoricoxib och diklofenak. Detta gäller för alla analyserade subgrupper inklusive patientkategorier med olika kardiovaskulär risk vid studiestart. Vid separat utvärdering var den relativa risken för säkerställda allvarliga trombotiska kardiovaskulära händelser med etoricoxib 60 mg eller 90 mg liknande den för diklofenak 150 mg.

Tabell 1: Frekvenser av säkerställda trombotiska kardiovaskulära händelser (sammantaget MEDAL-program)			
	Etoricoxib (N=16819) 25836 Patientår	Diklofenak (N=16483) 24766 Patientår	Jämförelse mellan behandlingarna
	Frekvens† (95% KI)	Frekvens † (95% KI)	Relativ risk (95% KI)
Säkerställda allvarliga trombotiska kardiovaskulära händelser			
Per protokoll	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)
Säkerställda hjärthändelser			
Per protokoll	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)
Säkerställda cerebrovaskulära händelser			
Per protokoll	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)
Säkerställda perifera vaskulära händelser			
Per protokoll	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)
†Händelser per 100 patientår; KI=konfidensintervall N=totalt antal patienter som inkluderats per protokoll population;			
Per protokoll: alla händelser under behandling i studien eller inom 14 dagar efter utsättning			

(utom patienter som tog < 75% av studieläkemedlet eller tog NSAID som inte ingick i studien >10% av tiden).

Intent to treat: alla säkerställda händelser fram till slutet av studien (även patienter som kan ha fått icke-studierelaterad behandling efter utsättning av studieläkemedel).

Totalt antal randomiserade patienter; n=17412 för etoricoxib och 17289 för diklofenak.

Kardiovaskulär mortalitet, såväl som sammantagen mortalitet, var jämförbar för behandlingsgrupper som fick etoricoxib och diklofenak.

Kardiorenala händelser

Ungefär 50% av patienterna som inkluderades i MEDAL-studien hade hypertoni i anamnesen vid studiens start. Incidensen för utsättning av studieläkemedel pga hypertoni-relaterade biverkningar var statistiskt signifikant högre för etoricoxib än för diklofenak. Incidensen säkerställd hjärtsviktshändelse (behandlingsavbrott och allvarliga händelser) var liknande för etoricoxib 60 mg jämfört med diklofenak 150 mg, men var högre för etoricoxib 90 mg jämfört med diklofenak 150 mg (statistiskt signifikant för etoricoxib 90 mg mot 150 mg diklofenak i MEDAL artroskohorten). Incidensen av säkerställda hjärtsviktshändelser (allvarliga händelser som resulterade i sjukhusinläggning eller besök på akutmottagning) var inte signifikant högre med etoricoxib än med diklofenak 150 mg. Denna effekt var dosberoende. Incidensen behandlingsavbrott pga ödemrelaterade biverkningar var högre för etoricoxib än för diklofenak 150 mg. Denna effekt var dosberoende (statistiskt signifikant för etoricoxib 90 mg, men inte för etoricoxib 60 mg).

De kardiorenala resultaten från EDGE och EDGE II var i överensstämmelse med de som beskrivits för MEDAL-studien.

I de enskilda studier som ingår i MEDAL-programmet observerades med etoricoxib (60 mg eller 90 mg), att den absoluta incidensen behandlingsavbrott oavsett behandlingsgrupp var upp till 2,6% för hypertoni, upp till 1,9% för ödem och upp till 1,1% för hjärtsvikt. Andelen som avbröt behandlingen var högre i gruppen som fick 90 mg etoricoxib jämfört med den som fick 60 mg etoricoxib.

Resultat från MEDAL-programmet avseende gastrointestinal tolerabilitet

En signifikant lägre andel avbröt sin behandling med etoricoxib pga kliniskt fastställd gastrointestinal biverkan (såsom dyspepsi, buksmärtor, ulcus) jämfört med diklofenak i var och en av de tre studier som ingår i MEDAL-programmet. Andelen behandlingsavbrott pga gastrointestinala biverkningar per hundra patientår under hela studieperioden var följande: 3,23 för etoricoxib och 4,96 för diklofenak i MEDAL-studien; 9,12 för etoricoxib och 12,28 för diklofenak i EDGE-studien samt 3,71 för etoricoxib och 4,81 för diklofenak i EDGE II-studien.

Resultat från MEDAL-programmet avseende gastrointestinal säkerhet

Generellt definieras övre gastrointestinala händelser som perforationer, ulcus och blödningar. Andelen övre gastrointestinala händelser som ansågs vara komplicerade omfattade perforationer, obstruktioner och komplicerade blödningar; andelen övre gastrointestinala händelser som ansågs vara okomplicerade omfattade okomplicerade blödningar och ulcus.

En signifikant lägre andel av övre gastrointestinala händelser sågs med etoricoxib jämfört med diklofenak. Det förelåg ingen signifikant skillnad mellan etoricoxib och diklofenak avseende andelen komplicerade händelser. Vad gäller andelen övre gastrointestinala blödningar (komplicerade och okomplicerade sammantaget) förelåg ingen signifikant skillnad mellan etoricoxib och diklofenak. Patienter som tagit etoricoxib tillsammans med acetylsalicylsyra i lågdos (ungefär 33% av patienterna) hade en icke statistisk signifikant fördel avseende övre gastrointestinala händelser jämfört med diklofenak.

Andelen bekräftade komplicerade och okomplicerade övre gastrointestinala kliniska händelser (perforationer, ulcus och blödningar (PUBs)) per hundra patientår var 0,67 (95% KI 0,57; 0,77) med etoricoxib och 0,97 (95% KI 0,85; 1,10) med diklofenak, vilket ger en relativ risk på 0,69 (95% KI 0,57; 0,83).

Andelen bekräftade övre gastrointestinala händelser hos äldre patienter utvärderades och den största minskningen observerades hos patienter ≥ 75 år (1,35 [95% KI 0,94; 1,87] jämfört med 2,78 [95% KI 2,14; 3,56] händelser per hundra patientår för etoricoxib respektive diklofenak).

Vad gäller andelen bekräftade kliniska nedre gastrointestinala händelser (liten eller stor perforering, obstruktion eller blödning (POBs) av tarmen), förelåg ingen signifikant skillnad mellan etoricoxib och diklofenak.

Resultat från MEDAL-programmet avseende leverpåverkan

Etoricoxib associerades med en statistiskt signifikant lägre andel behandlingsavbrott avseende leverrelaterade biverkningar än diklofenak. I det sammantagna MEDAL-programmet avbröt 0,3% av patienterna som behandlades med etoricoxib och 2,7% av patienterna som behandlades med diklofenak sin behandling pga leverrelaterade biverkningar. Andelen per hundra patientår var 0,22 för etoricoxib och 1,84 för diklofenak (p-värde var $<0,001$ för etoricoxib jämfört med diklofenak). De flesta leverbiverkningarna i MEDAL-programmet var dock icke allvarliga.

Ytterligare trombotiska kardiovaskulära säkerhetsdata

I kliniska studier, exklusive studier i MEDAL-programmet, behandlades cirka 3100 patienter med etoricoxib ≥ 60 mg dagligen i 12 veckor eller längre. Det förelåg ingen märkbar skillnad i andelen bekräftade allvarliga trombotiska kardiovaskulära händelser mellan patienter som behandlats med etoricoxib ≥ 60 mg, placebo eller icke-naproxen NSAIDs. Andelen av dessa händelser var dock högre hos patienter som behandlades med etoricoxib jämfört med de som behandlades med naproxen 500 mg två gånger dagligen. Skillnaden i trombocyttaggregationshämmande verkan mellan vissa COX-1 hämmande NSAID och selektiva COX-2 hämmare kan vara av klinisk betydelse för patienter med risk för tromboemboliska händelser. Selektiva COX-2 hämmare minskar bildningen av systemiskt (och därmed möjligtvis endoteliskt) prostacyklin utan att påverka tromboxan i trombocyter. Den kliniska relevansen av dessa fynd har inte fastställts.

Ytterligare gastrointestinala säkerhetsdata

I två 12-veckors dubbelblinda endoskopistudier var den kumulativa incidensen av gastroduodenala sår signifikant lägre hos patienter behandlade med 120 mg etoricoxib en gång dagligen än hos patienter som behandlades med antingen 500 mg naproxen två gånger dagligen eller 800 mg ibuprofen tre gånger dagligen. Etoricoxib hade en högre incidens av sårbildning jämfört med placebo.

Studie avseende njurfunktionen hos äldre

En randomiserad, dubbelblind, placebo-kontrollerad studie med parallella grupper utvärderade effekterna av 15 dagars behandling med etoricoxib (90 mg), celecoxib (200 mg 2 gånger dagligen), naproxen (500 mg 2 gånger dagligen) och placebo på natriumutsöndringen i urinen, blodtryck och andra njurfunktionsparametrar hos patienter som var 60 till 85 år gamla och som stod på en diet med 200 mEqv natrium per dag. Etoricoxib, celecoxib och naproxen hade likvärdiga effekter på natriumutsöndringen i urinen under 2-veckorsbehandlingen. Alla aktiva jämförelsepreparat visade en ökning av det systoliska blodtrycket jämfört med placebo. Etoricoxib förknippades dock med en statistiskt signifikant ökning dag 14 jämfört med celecoxib och naproxen (genomsnittlig skillnad i systemiskt blodtryck jämfört med utgångsvärdet var 7,7 mmHg för etoricoxib, 2,4 mmHg för celecoxib och 3,6 mmHg för naproxen).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Peroralt administrerat etoricoxib absorberas väl. Den absoluta biotillgängligheten är cirka 100%. Efter dosering av 120 mg en gång dagligen till steady state hos fastande vuxna sågs den högsta plasmakoncentrationen (geometriskt medelvärde $C_{\max}=3,6$ $\mu\text{g/ml}$) efter cirka 1 timme ($T_{\max}$). Den geometriska genomsnittliga arean under kurvan ($\text{AUC}_{0-24\text{h}}$) var 37,8 $\mu\text{g}\cdot\text{timme/ml}$. Farmakokinetiken för etoricoxib är linjär över det kliniska dosintervallet.

Dosering med föda (ett mål med hög fetthalt) hade ingen effekt på omfattningen av absorptionen av etoricoxib efter administrering av en 120 mg dos. Absorptionshastigheten påverkades, vilket resulterade i en 36% -ig minskning av $C_{\max}$ och en ökning av $T_{\max}$ med 2 timmar. Dessa data anses inte vara kliniskt signifikanta. I kliniska prövningar gavs etoricoxib utan hänsyn till födointag.

Distribution

Över koncentrationsintervallet 0,05 till 5 µg/ml är cirka 92% av etoricoxib bundet till humant plasmaprotein. Distributionsvolymen vid steady state (V_{dss}) var cirka 120 l hos människa.

Etoricoxib passerar placentan hos råttor och kaniner samt blodhjärnbarriären hos råttor.

Metabolism

Etoricoxib metaboliseras i hög grad med <1% av en dos återfunnen i urinen i form av modersubstansen. Den huvudsakliga metabolismvägen som bildar 6'-hydroximetylderivatet katalyseras av CYP-enzym. CYP 3A4 tycks bidra till metabolismen av etoricoxib *in vivo*. *In vitro*-studier tyder på att CYP 2D6, CYP 2C9, CYP 1A2 och CYP 2C19 kan katalysa den huvudsakliga metaboliska nedbrytningsvägen, men deras kvantitativa roll *in vivo* har inte studerats.

Fem metaboliter har identifierats hos människa. Den huvudsakliga metaboliten är 6'-karboxylsyra-derivatet av etoricoxib som bildas genom ytterligare oxidering av 6'-hydroximetylderivatet. Dessa huvudsakliga metaboliter visar antingen ingen mätbar effekt eller har bara svag aktivitet som COX-2-hämmare. Inga av dessa metaboliter hämmar COX-1.

Elimination

Efter administrering av en radioaktivt märkt intravenös engångsdos om 25 mg av etoricoxib till friska försökspersoner återfanns 70% av radioaktiviteten i urin och 20% i feces, till största delen som metaboliter. Mindre än 2% återfanns som oförändrat läkemedel.

Elimination av etoricoxib sker närmast uteslutande genom metabolism följt av renal utsöndring. Steady state-koncentrationer av etoricoxib nås inom sju dagar vid administrering av 120 mg en gång dagligen, med ett ackumuleringsratio på cirka 2, motsvarande en ackumuleringshalveringstid på cirka 22 timmar. Plasmaclearance efter en intravenös 25 mg dos uppskattas till cirka 50 ml/min.

Speciella patientgrupper

Äldre: Farmakokinetiken hos äldre (65 år eller äldre) är likvärdig den hos unga.

Kön: Farmakokinetiken för etoricoxib är likvärdig hos män och kvinnor.

Leverinsufficiens: Patienter med mild leverdysfunktion (Child-Pugh skala 5-6) som gavs 60 mg etoricoxib en gång dagligen hade cirka 16% högre genomsnittligt AUC jämfört med friska försökspersoner som fick samma regim. Patienter med måttlig leverdysfunktion (Child-Pugh skala 7-9) som gavs 60 mg etoricoxib varannan dag hade likvärdigt genomsnittligt AUC jämfört med friska individer som fick 60 mg etoricoxib en gång dagligen. Etoricoxib 30 mg en gång dagligen har inte studerats hos dessa patienter. Det finns inga kliniska eller farmakokinetiska data avseende patienter med svår leverdysfunktion (Child-Pugh skala >10). (Se avsnitt 4.2 och 4.3.).

Njurinsufficiens: Farmakokinetiken för en engångsdos av 120 mg etoricoxib hos patienter med måttlig till svår njurinsufficiens och patienter med terminal njursjukdom med hemodialys skilde sig inte signifikant från den hos friska individer. Hemodialys bidrog obetydligt till eliminationen (dialysclearance cirka 50 ml/min). (Se avsnitt 4.3 och 4.4.).

Barn: Farmakokinetiken för etoricoxib hos barn (<12 år) har inte studerats.

Farmakokinetiken i en farmakokinetisk studie (n=16) utförd på ungdomar (12 till 17 år) som vägde 40 till 60 kg och gavs 60 mg etoricoxib en gång dagligen samt ungdomar som vägde >60 kg och gavs

90 mg etoricoxib en gång dagligen var likvärdig med farmakokinetiken hos vuxna som gavs 90 mg etoricoxib en gång dagligen. Säkerhet och effekt för etoricoxib hos barn har ej fastställts (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I prekliniska studier har det visats att etoricoxib inte var genotoxiskt. Etoricoxib var inte karcinogent i möss. Råttor utvecklade hepatocellulära och tyroidea follikulära celladenom vid daglig dosering i cirka två år av >2 gånger den dagliga dosen (90 mg) för människa baserat på systemisk exponering. Hepatocellulära och tyroidea follikulära celladenom hos råttor anses vara en konsekvens av en råttspecifik mekanism relaterad till hepatisk CYP-enzyminduktion. Etoricoxib har inte visats orsaka hepatisk CYP 3A-enzyminduktion hos människa.

Hos råttor ökade den gastrointestinala toxiciteten av etoricoxib med dos och exponeringstid. I den 14 veckor långa toxicitetsstudien orsakade etoricoxib gastrointestinala sår vid doser högre än den humana terapeutiska dosen. I den 53 och 106 veckor långa toxicitetsstudien, sågs gastrointestinala sår också vid exponeringar jämförbara med de som setts hos människa vid terapeutiska doser. Hos hundar sågs renala och gastrointestinala avvikelser vid höga exponeringar.

Etoricoxib var inte teratogent i reproduktionstoxikologiska studier utförda på råttor vid 15 mg/kg/dag (detta motsvarar cirka 1,5 gånger den dagliga dosen (90 mg) för människa baserat på systemisk exponering). Hos kaniner sågs en behandlingsrelaterad ökning i incidens av kardiovaskulära missbildningar vid lägre exponeringsnivåer än den terapeutiska dosen (90 mg) hos människa. Behandlingsrelaterade missbildningar i form av yttre effekter eller effekter på skelettet sågs däremot inte. Hos råttor och kaniner sågs en dosberoende ökning av förlust efter implantation vid exponeringar lika med eller större än 1,5 gånger den humana exponeringen (se avsnitt 4.3 och 4.6).

Etoricoxib utsöndras i mjölken hos diande råttor vid koncentrationer cirka två gånger de i plasma. Exponering av ungar via mjölk från råttor som fått etoricoxib under digivning orsakade en minskning av ungarnas kroppsvikt.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kärna:

Vattenfritt kalciumvätefosfat

Kroskarmellosnatrium

Magnesiumstearat

Mikrokristallin cellulosa.

Tablettdragering:

Karnaubavax

Laktosmonohydrat

Hypromellos

Titandioxid (E171)

Triacetin

Tabletterna à 30, 60 och 120 mg innehåller även indigokarmin (E132) och gul järnoxid (E172).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Burkar: Tillslut förpackningen väl. Fuktkänsligt.

Blister: Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

30 mg

Aluminium/aluminiumblister i förpackningar om 7 och 28 tabletter.

60, 90 och 120 mg

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

Aluminium/aluminiumblister (endos) i förpackningar om 50 eller 100 tabletter.

Vita runda HDPE-burkar med ett vitt polypropylenlock innehållande 30 tabletter och två behållare innehållande 1 g torkmedel eller 90 tabletter och en behållare innehållande 1 g torkmedel.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Se bilaga I.- Kompletteras nationellt]

{Namn och adress}

{tel}

{fax}

{e-post}

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

[Kompletteras nationellt]

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

[Kompletteras nationellt]

MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDELETS NAMN

<Arcoxia (se bilaga I)> 30 mg filmdragerade tabletter
<Arcoxia (se bilaga I)> 60 mg filmdragerade tabletter
<Arcoxia (se bilaga I)> 90 mg filmdragerade tabletter
<Arcoxia (se bilaga I)> 120 mg filmdragerade tabletter
[Se bilaga I.- Kompletteras nationellt]

etoricoxib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En filmdragerad tablett innehåller 30 mg etoricoxib.
En filmdragerad tablett innehåller 60 mg etoricoxib.
En filmdragerad tablett innehåller 90 mg etoricoxib.
En filmdragerad tablett innehåller 120 mg etoricoxib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 mg

7 filmdragerade tabletter
28 filmdragerade tabletter

60 mg - 90 mg - 120 mg

2 filmdragerade tabletter
5 filmdragerade tabletter
7 filmdragerade tabletter
10 filmdragerade tabletter
14 filmdragerade tabletter
20 filmdragerade tabletter
28 filmdragerade tabletter
30 filmdragerade tabletter
50 filmdragerade tabletter
84 filmdragerade tabletter
98 filmdragerade tabletter
100 filmdragerade tabletter
50 filmdragerade tabletter (endos)
100 filmdragerade tabletter (endos)
30 filmdragerade tabletter (HDPE-burk)
90 filmdragerade tabletter (HDPE-burk)

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Burkar

Tillslut förpackningen väl. Fuktkänsligt.

Blister

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

[Se bilaga I. - Kompletteras nationellt]

{Namn och adress}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-post}>

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

[Kompletteras nationellt]

15. BRUKSANVISNING

[Kompletteras nationellt]

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

[Kompletteras nationellt]

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

<Arcoxia (se bilaga I)> 30 mg filmdragerade tabletter
<Arcoxia (se bilaga I)> 60 mg filmdragerade tabletter
<Arcoxia (se bilaga I)> 90 mg filmdragerade tabletter
<Arcoxia (se bilaga I)> 120 mg filmdragerade tabletter
[Se bilaga I.- Kompletteras nationellt]

etoricoxib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Se bilaga I.- Kompletteras nationellt]

MSD

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
HDPE-BURK

1. LÄKEMEDELET NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

<Arcoxia (se bilaga 1)> 60 mg filmdragerade tabletter/tabletter
<Arcoxia (se bilaga 1)> 90 mg filmdragerade tabletter/tabletter
<Arcoxia (se bilaga 1)> 120 mg filmdragerade tabletter/tabletter
[Se bilaga I.- Kompletteras nationellt]

etoricoxib

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Oral användning
Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.

4. BATCHNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

30 filmdragerade tabletter (HDPE-burk)
90 filmdragerade tabletter (HDPE-burk)

6. ÖVRIGT

BIPACKSEDEL

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

<Arcoxia (se bilaga I)> 30 mg filmdragerade tabletter
<Arcoxia (se bilaga I)> 60 mg filmdragerade tabletter
<Arcoxia (se bilaga I)> 90 mg filmdragerade tabletter
<Arcoxia (se bilaga I)> 120 mg filmdragerade tabletter

[Se bilaga I.- Kompletteras nationellt]

etoricoxib

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad <ARCOXIA> är och vad det används för
2. Innan du tar <ARCOXIA>
3. Hur du tar <ARCOXIA>
4. Eventuella biverkningar
5. Hur <ARCOXIA> ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD <ARCOXIA> ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

- <Arcoxia> tillhör en grupp av läkemedel som kallas selektiva cyklooxygenas-2 (COX-2)-hämmare. Dessa tillhör i sin tur en grupp av läkemedel som kallas icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID).
- <Arcoxia> minskar smärta och svullnad (inflammation) i leder och muskler hos personer med artros, reumatoid artrit, ankyloserande spondylit och gikt.

Vad är artros?

Artros är en ledsjukdom. Den orsakas av en gradvis nedbrytning av brosk som dämpar benändarnas kontakt med varandra. Detta medför svullnad (inflammation), smärta, ömhet, stelhet och nedsatt rörelseförmåga.

Vad är reumatoid artrit?

Reumatoid artrit är en långvarig inflammatorisk sjukdom i lederna. Den orsakar smärta, stelhet, svullnad och en minskande rörlighet i de leder som drabbas, samt medför även inflammation i andra delar av kroppen.

Vad är gikt?

Gikt är en ledsjukdom som innebär plötsliga, återkommande anfall av mycket smärtsamma inflammationer samt rodnader hos lederna. Den orsakas av inlagring av mineralkristaller i leden.

Vad är ankyloserande spondylit?

Ankyloserande spondylit är en inflammatorisk sjukdom i ryggrad och större leder.

2. INNAN DU ANVÄNDER <ARCOXIA>

Ta inte <Arcoxia>

- om du är allergisk (överkänslig) mot etoricoxib eller något av övriga innehållsämnen i <Arcoxia> (se Övriga upplysningar, avsnitt 6)
- om du är allergisk mot icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID), inklusive acetylsalicylsyra och COX-2-hämmare (se Eventuella biverkningar, avsnitt 4)
- om du har ett aktivt magsår eller blödning i din mage eller i tarmarna
- om du har svår leversjukdom
- om du har svår njursjukdom
- om du är eller tror att du är gravid, eller om du ammar (se Graviditet och Amning)
- om du är under 16 år
- om du har inflammatorisk tarmsjukdom såsom Crohns sjukdom, ulcerös kolit eller kolit.
- om din läkare har konstaterat att du har problem med hjärtat inklusive hjärtsvikt (måttlig eller svår), kärlkramp (bröstmärta) eller om du drabbats av hjärtinfarkt, genomgått by-pass kirurgi, perifer arteriell sjukdom (dålig cirkulation i benen eller fötterna orsakat av blockering eller förträngning av blodkärl) eller någon form av stroke (inklusive mini-stroke, transitorisk ischemisk attack eller TIA). Etoricoxib kan ge en lätt ökad risk för hjärtinfarkt och stroke vilket är anledningen till att det inte ska användas av personer som tidigare haft problem med hjärtat eller stroke
- om du har högt blodtryck som inte har kontrollerats med behandling (om du är osäker på om ditt blodtryck är under kontroll, fråga din läkare eller sjuksköterska).

Om du anser att något av detta passar in på dig, ta inte tabletterna innan du har rådfrågat din läkare.

Var särskilt försiktig med <Arcoxia>

Om något av nedanstående gäller för dig kan <Arcoxia> vara olämpligt, eller kräva regelbunden uppföljning:

- om du har eller har haft blödningar i magen eller magsår
- om du är uttorkad, t ex efter en lång period med kräkningar och diarré
- om du har svullnad på grund av vätskeansamling
- om du tidigare har haft hjärtsvikt, hjärtinfarkt eller någon annan hjärtsjukdom
- om du tidigare har haft stroke eller mini-stroke
- om du tidigare har haft högt blodtryck. <Arcoxia> kan öka blodtrycket hos vissa personer, speciellt vid höga doser. Din läkare kan vilja kontrollera ditt blodtryck ibland
- om du tidigare har haft lever- eller njursjukdom
- om du behandlas för en infektion. <Arcoxia> kan dölja feber, som är ett tecken på infektion
- om du planerar att bli gravid
- om du är äldre (d v s över 65 år)
- om du har diabetes, höga kolesterolvärden eller om du röker, vilket kan öka din risk för hjärtsjukdom.

Om du är osäker på om något av ovanstående gäller för dig, **diskutera med din läkare** för att se om detta läkemedel är lämpligt för dig **innan du tar <Arcoxia>**.

<Arcoxia> fungerar lika bra på äldre som yngre vuxna patienter. Om du är äldre (d v s över 65 år), kan din läkare vilja övervaka din behandling. Ingen dosjustering är nödvändig hos äldre patienter.

Användning av andra läkemedel

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

Din läkare bör särskilt känna till om du redan behandlas med något av följande läkemedel och kan behöva kontrollera effekten av medicineringen när behandling med <Arcoxia> påbörjats:

- blodförtunnande läkemedel (antikoagulantia), t ex warfarin
- rifampicin (antibiotikum)
- metotrexat (läkemedel vid rubbningar i immunsystemet och ofta använd vid reumatoid artrit)
- läkemedel mot högt blodtryck och hjärtsvikt, så kallade ACE-hämmare, såsom enalapril och ramipril, och angiotensin-II-receptorhämmare, losartan och valstartan
- litium (läkemedel mot depression)
- diuretika (vätskedrivande medel)
- ciklosporin eller takrolimus (s k immunosuppressiva läkemedel)
- digoxin (läkemedel mot hjärtsvikt och oregelbunden hjärtrytm)
- minoxidil (läkemedel mot högt blodtryck)
- salbutamol tabletter eller oral lösning (läkemedel mot astma)
- p-piller
- hormonbehandling vid klimakteriebesvär
- acetylsalicylsyra. Risken för magblödningar är större om du använder <Arcoxia> samtidigt med acetylsalicylsyra
 - <Arcoxia> kan tas samtidigt med acetylsalicylsyra i låga doser. Om du använder acetylsalicylsyra i låg dos för att förebygga hjärtattack eller stroke ska du inte sluta med det utan att först prata med din läkare
 - du ska inte använda högre doser av acetylsalicylsyra eller andra anti-inflammatoriska läkemedel samtidigt som du tar <Arcoxia>.

Graviditet och amning

<Arcoxia> ska inte användas under graviditet. Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att bli gravid, ta inte tabletterna. Sluta ta tabletterna och rådgör med din läkare om du blir gravid. Prata med din läkare om du är osäker eller behöver mer råd.

Det är okänt om <Arcoxia> går över i modersmjölk. Om du ammar eller planerar att amma, rådgör med din läkare innan du tar <Arcoxia>. Om du tar <Arcoxia> ska du inte amma.

Körförmåga och användning av maskiner

Yrsel och sömnhighet har rapporterats hos vissa personer som använt <Arcoxia>. Kör ej bil och använd inte maskiner eller verktyg om du känner yrsel eller sömnhighet.

Viktig information om några innehållsämnen i <Arcoxia>

<Arcoxia> innehåller laktos. Om du av läkare fått veta att du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

3. HUR DU TAR <ARCOXIA>

Ta alltid <Arcoxia> enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Barn och ungdomar under 16 år ska inte ta <Arcoxia> .

Ta <Arcoxia> via munnen en gång dagligen. <Arcoxia> kan tas med eller utan föda.

Ta inte mer än den dos som är rekommenderad för din sjukdom. Din läkare kan emellanåt vilja diskutera din behandling. Det är viktigt att du använder den lägsta möjliga dosen för smärtlindring och du bör inte använda <Arcoxia> under längre tid än nödvändigt eftersom risken för hjärtinfarkt och stroke kan öka vid längre tids behandling, speciellt vid höga doser.

Artros

Den rekommenderade dosen 30 mg en gång dagligen. Vid behov kan dosen ökas till maximalt 60 mg en gång dagligen.

Reumatoid artrit

Den rekommenderade dosen 90 mg en gång dagligen.

Gikt

Den rekommenderade dosen 120 mg en gång dagligen som endast bör användas under den akuta perioden med smärtor och värk, begränsat till maximalt 8 dagars behandling.

Ankyloserande spondylit

Den rekommenderade dosen är 90 mg en gång dagligen.

Personer med leverbesvär

Om du har lätt leversjukdom bör den dagliga dosen inte överstiga 60 mg.

Om du har **måttlig** leversjukdom, bör du inte ta mer än 60 mg **varannan** dag eller 30 mg en gång dagligen.

Om du har tagit för stor mängd av <Arcoxia>

Du ska aldrig ta mer tabletter än din läkare rekommenderar. Om du har fått i dig för stor mängd läkemedel bör du omedelbart kontakta sjukvård.

Om du har glömt att ta <Arcoxia>

Det är viktigt att du tar din dos enligt läkares föreskrift. Om du har glömt bort att ta en dos, återgå till det vanliga schemat nästa dag. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd tablett.

Om du har ytterligare frågor angående användning av denna produkt, fråga din läkare eller apotekspersonal.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan <Arcoxia> orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Sluta att ta <Arcoxia> och kontakta omedelbart läkare om du får något av följande symtom:

- andnöd, bröstsmärta eller svullnad av fötter, eller om dessa förvärras
- gulaktig hy eller gulaktiga ögon (gulsot) – dessa är tecken på leverbesvär
- svår eller ihållande buksmärta eller om du får svart avföring
- allergisk reaktion inklusive hudreaktioner såsom sår eller blåsor, eller svullnad av ansikte, läppar, tunga eller svalg vilket kan orsaka andningssvårigheter.

Följande biverkningar kan uppstå under behandling med <Arcoxia>:

Vanlig (uppträder hos fler än 1 person av 100 och färre än 1 person av 10):

Svaghet och trötthet, yrsel, huvudvärk influensaliknande symtom, diarré, väderspänning, illamående, matsmältningsbesvär (dyspepsi), obehagskänsla eller ont i magen, halsbränna, ändrade blodvärden avseende levern, svullnad av ben och/eller fötter pga vätskeansamling (ödem), förhöjt blodtryck, hjärtklappning, lättare att få blåmärken.

Mindre vanlig (uppträder hos fler än 1 person av 1 000 och färre än 1 person av 100):

Gaser i magen, bröstsmärta, hjärtsvikt, hjärtattack, stroke, mini--stroke (transitorisk ischemisk attack), oregelbunden hjärtrytm (förmaksflimmer), övre luftvägsinfektion, förhöjd kaliumnivå i blodet, ändrade blod- eller urinvärden avseende njurarna, förändrade tarmvanor inklusive förstoppning, muntorrhet, munsår, smakförändringar, mag-tarmkatarr, magsår, illamående (kräkningar), irriterad tarm, inflammation i matstrupen, dimsyn, irritation och rodnad i ögonen, näsblod, ringningar i öronen, yrsel, ökad eller minskad aptit, viktökning, muskelkramp/ryckning, muskelsmärta/stelhet, sömnsvårigheter, sömnighet, domnande eller stickande känsla, ångest, depression, nedsatt mental skärpa, andnöd, hosta, svullnad i ansiktet, rodnad, hudutslag eller kliande hud, urinvägsinfektion.

Sällsynt (uppträder hos fler än 1 person av 10 000 och färre än 1 person av 1 000):
Sänkt natriumhalt i blodet.

Mycket sällsynt (uppträder hos färre än 1 person av 10 000):

Allergiska reaktioner (vilka kan vara så allvarliga att omedelbar läkarvård krävs) inklusive nässelfeber, svullnad av ansikte, läppar, tunga och/eller svalg vilket kan orsaka andnings- eller sväljsvårigheter, kramp i luftvägarna (väsende andning eller andfäddhet), allvarliga hudreaktioner, inflammerad magslemhinna eller magsår som kan förvärras och kanske börja blöda, leverbesvär, allvarlig njurpåverkan, allvarlig blodtrycksökning, förvirring, se, känna eller höra saker som inte finns (hallucinationer).

Om några biverkningar blir allvarliga eller om du märker biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

5. HUR <ARCOXIA> SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Burk: Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

Blister: Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är etoricoxib. Varje filmdragerad tablett innehåller 30, 60, 90 eller 120 mg etoricoxib.
- Övriga innehållsämnen är:
Kärna: kalciumvätefosfat (vattenfritt), kroskarmellosnatrium, magnesiumstearat, mikrokristallin cellulosa.
Filmdragering: karnaubavax, laktosmonohydrat, hypromellos, titandioxid (E171), triacetin.
Tabletterna om 30, 60 och 120 mg innehåller även gul järnoxid (E172, färgämne) och indigokarmin (E132, färgämne).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

<Arcoxia> tabletter finns tillgängliga i 4 styrkor.

30 mg: blågröna, äppelformade bikonvexa tabletter märkta "ACX 30" på ena sidan och "101" på den andra sidan.

60 mg: mörkgröna, äppelformade, bikonvexa tabletter märkta "ARCOXIA 60" på ena sidan och "200" på den andra sidan.

90 mg: vita, äppelformade, bikonvexa tabletter märkta "ARCOXIA 90" på ena sidan och "202" på den andra sidan.

120 mg: ljusgröna, äppelformade, bikonvexa tabletter märkta "ARCOXIA 120" på ena sidan och "204" på den andra sidan.

Förpackningsstorlekar:

30 mg: Blisterförpackningar innehållande 7 och 28 tabletter.

60, 90, 120 mg: Blisterförpackningar innehållande 2, 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 98 eller 100 tabletter. Burkar innehållande 30 eller 90 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

[Se bilaga I.- Kompletteras nationellt]

{Namn och adress}

{tel}

{fax}

{e-post}

Detta läkemedel är godkänt inom Europeiska ekonomiska samarbetsområdet under namnen:

Österrike	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg-Filmtabletten
Belgien	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg, comprimés pelliculés
Bulgarien	ARCOXIA
Tjeckien	ARCOXIA 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg
Cypern	Arcoxia 30, 60, 90, 120 mg
Danmark	Arcoxia
Estland	Arcoxia
Finland	Arcoxia 30, 60, 90 ja 120 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Frankrike	Arcoxia 30 mg, comprimé pelliculé
Tyskland	ARCOXIA 30/60/90/120 mg Filmtabletten
Grekland	ARCOXIA 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg film-coated tablets
Ungern	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg filmtabletta
Island	Arcoxia
Irland	Arcoxia 30, 60, 90 or 120 mg film-coated tablets
Italien	Arcoxia 30, 60, 90, 120 mg compresse rivestite con film
Lettland	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
Nederländerna	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg
Norge	Arcoxia 30, 60, 90, 120 mg filmdrasjerte tabletter
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
Rumänien	ARCOXIA 60 mg, 90 mg, 120 mg, comprimate filmate
Slovakien	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

Denna bipacksedel godkändes senast den {MM/ÅÅÅÅ}

BILAGA IV
VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Nationella berörda myndigheter ska säkerställa att följande förhållanden uppfylls av innehavarna av godkännande för försäljning:

- Direktinformation till hälso- och sjukvårdspersonal måste skickas till all hälso- och sjukvårdspersonal som förskriver etoricoxib i enlighet med nationell praxis. Denna information ska upplysa hälso- och sjukvårdspersonal om de kardiorenala riskerna med Arcoxia och stämma överens med det informationsbrev som CHMP rekommenderat.