

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

ARCOXIA 30 mg filmuhúðaðar töflur
ARCOXIA 60 mg filmuhúðaðar töflur
ARCOXIA 90 mg filmuhúðaðar töflur
ARCOXIA 120 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 30, 60, 90 eða 120 mg af etorícoxíbi.

Hjálparefni með þekkta verkun

30 mg tafla: 1,3 mg laktósi (sem einhýdrat)
60 mg tafla: 2,7 mg laktósi (sem einhýdrat).
90 mg tafla: 4,0 mg laktósi (sem einhýdrat)
120 mg tafla: 5,0 mg laktósi (sem einhýdrat)

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðaðar töflur (töflur).

30 mg töflur: Blágrænar, eplalaga, tvíkúptar töflur merktar „101“ á annarri hliðinni og „ACX 30“ á hinni hliðinni

60 mg töflur: Dökkgrænar, eplalaga, tvíkúptar töflur merktar „200“ á annarri hliðinni og „ARCOXIA 60“ á hinni hliðinni

90 mg töflur: Hvítar, eplalaga, tvíkúptar töflur merktar „202“ á annarri hliðinni og „ARCOXIA 90“ á hinni hliðinni

120 mg töflur: Ljósgrænar, eplalaga, tvíkúptar töflur merktar „204“ á annarri hliðinni og „ARCOXIA 120“ á hinni hliðinni

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Arcoxia er ætlað fullorðnum og unglíngum 16 ára og eldri til meðferðar við einkennum slitgigtar (osteoarthritis), iktsýki (rheumatoid arthritis) hryggikt og við verkjum og bólgueinkennum tengdum bráðri þvagsýrugigt (gouty arthritis).

Arcoxia er ætlað fullorðnum og unglíngum 16 ára og eldri til skammtímameðferðar við meðalslæmum verkjum í tengslum við tannaðgerðir.

Ákvörðunin um að ávísa sértækum Cox-2 hemli skal vera byggð á heildar áhættumati fyrir hvern einstakan sjúkling (sjá kafla 4.3 og 4.4).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Vegna þess að hættan á hjarta- og æðasjúkdómum við notkun etorícoxíbs getur aukist með stærri skammti og aukinni meðferðarlengd, skal minnsti, virki dagsskammtur notaður í eins skamman tíma og mögulegt er. Endurmeta skal þörf sjúklingsins á einkennabundinni verkjastillingu og svörun meðferðar reglulega, sérstaklega hjá sjúklingum með slitgigt (sjá kafla 4.3, 4.4, 4.8 og 5.1).

Slitgigt

Ráðlagður skammtur er 30 mg einu sinni á dag. Hjá sumum sjúklingum þar sem meðferðaráhrif á einkenni eru ófullnægjandi, getur verið að aukning skammts í 60 mg einu sinni á dag geti bætt meðferðaráhrifin. Ef ábati sjúklingsins af meðferðinni eykst ekki, skal íhuga aðra meðferðarkosti.

Iktsýki

Ráðlagður skammtur er 60 mg einu sinni á dag. Hjá sumum sjúklingum þar sem meðferðaráhrif á einkenni eru ófullnægjandi, getur verið að aukning skammts í 90 mg einu sinni á dag geti bætt meðferðaráhrifin. Þegar sjúklingurinn er orðinn klínískt stöðugur getur skammtaminnkun í 60 mg einu sinni á dag verið viðeigandi. Ef ábati sjúklingsins af meðferðinni eykst ekki, skal íhuga aðra meðferðarkosti.

Hryggikt

Ráðlagður skammtur er 60 mg einu sinni á dag. Hjá sumum sjúklingum þar sem meðferðaráhrif á einkenni eru ófullnægjandi, getur verið að aukning skammts í 90 mg einu sinni á dag geti bætt meðferðaráhrifin. Þegar sjúklingurinn er orðinn klínískt stöðugur getur skammtaminnkun í 60 mg einu sinni á dag verið viðeigandi. Ef ábati sjúklingsins af meðferðinni eykst ekki, skal íhuga aðra meðferðarkosti.

Bráðir verkir

Við bráðum verkjum á einungis að nota etorícoxíð meðan bráð einkenni eru til staðar.

Bráð þvagsýrugigt

Ráðlagður skammtur er 120 mg einu sinni á dag. Í klínískum rannsóknum á bráðri þvagsýrugigt var etorícoxíð gefið í 8 daga.

Verkir eftir tannaðgerð

Ráðlagður skammtur er 90 mg einu sinni á dag, meðferðartími er að hámarki 3 dagar. Sumir sjúklingar gætu þurft aðra verkjalyfjameðferð til viðbótar við ARCOXIA eftir aðgerð meðan á 3 daga meðferðartíma stendur.

Stærri skammtar en þeir sem ráðlagðir eru fyrir tiltekna ábendingu hafa annaðhvort ekki haft aukna verkun eða hafa ekki verið rannsakaðir. Því er það svo að:

Skammturinn fyrir slitgigt skal ekki vera stærri en 60 mg daglega.

Skammturinn fyrir iktsýki og hryggikt skal ekki vera stærri en 90 mg daglega.

Skammturinn fyrir bráða þvagsýrugigt skal ekki vera stærri en 120 mg daglega, takmarkaður við 8 daga hámarksmeðferð.

Skammtur við bráðum verkjum eftir tannaðgerð skal ekki vera stærri en 90 mg daglega, meðferðartími er að hámarki 3 dagar.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Skammta þarf ekki að aðlaga hjá öldruðum sjúklingum. Eins og á við um önnur lyf skal þó viðhafa varkárni þegar um lyfjagjöf aldraðra er að ræða (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Óháð ábendingu, hjá sjúklingum með væga skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh gildi 5-6) er hámarksskammtur 60 mg einu sinni á dag. Hjá sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh gildi 7-9), óháð ábendingu, skal ekki gefa meira en skammt sem nemur 30 mg einu sinni á dag.

Klínísk reynsla er takmörkuð sérstaklega hjá sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi og því skal gæta varúðar. Engin klínísk reynsla er fyrir hendi hjá sjúklingum með verulega skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh gildi ≥ 10) og eiga því þessir sjúklingar ekki að nota lyfið (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2).

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Skammta þarf ekki að aðlaga hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun ≥ 30 ml/mín. (sjá kafla 5.2). Sjúklingar með kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín. skulu ekki nota etorícoxíð (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Börn

Etorícoxíð er ekki ætlað börnum og unglingum yngri en 16 ára (sjá kafla 4.3).

Aðferð við lyfjagjöf

ARCOXIA er ætlað til inntöku og má taka inn með eða án fæðu. Lyfið gæti verið fljótvirkara þegar ARCOXIA er tekið inn án fæðu. Taka skal tillit til þessa þegar þörf er á hraðvirkri hjöðnun einkenna

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Virkur sársjúkdómur í meltingarvegi eða virk blæðing í meltingarvegi.
- Sjúklingar sem hafa, eftir inntöku asetýlsalisýlsýru eða annarra bólgueyðandi verkjalyfja (NSAID) þ.m.t. COX-2 (cýklóoxýgenasa-2) hemla, fengið berkjukrampa, bráða bólgu í nefslímhúð, sepa í nefslímhúð, ofsabjúg (angioneurotic oedema), ofsakláða, eða fengið ofnæmisviðbrögð.
- Meðganga og brjóstagjöf (sjá kafla 4.6 og 5.3).
- Verulega skert lifrarstarfsemi (albúmín í sermi < 25 g/l eða Child Pugh gildi ≥ 10).
- Áætluð kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín.
- Börn og unglingar yngri en 16 ára.
- Iðrabólgujúkdómur.
- Hjartabilun (NYHA-II-IV).
- Sjúklingar með háþrýsting þar sem blóðþrýstingur er stöðugt hækkaður yfir 140/90 mm Hg og blóðþrýsting hefur ekki verið nægilega stjórnað.
- Staðfest blóðþurrð í hjarta (ischaemic heart disease), slagæðarsjúkdómur í útæðum og/eða heilablóðfall (cerebrovascular disease).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Áhrif á meltingarfæri

Sjúkdómar í efri hluta meltingarvegjar [rof, sár eða blæðingar], sumir jafnvel banvænir, hafa komið fram hjá sjúklingum á etorícoxíðmeðferð.

Gæta skal varúðar við meðhöndlun sjúklinga sem er sérstaklega hætt við aukaverkunum í meltingarvegi af völdum bólgueyðandi lyfja (NSAIDs): Aldraðir, sjúklingar sem nota samhliða önnur bólgueyðandi lyf eða asetýlsalisýlsýru eða sjúklingar sem fengið hafa meltingarfærasjúkdóma svo sem sár eða blæðingar í meltingarvegi.

Enn frekari hætt er á aukaverkunum í meltingarvegi (sáramyndun í meltingarvegi eða aðrar aukaverkanir í meltingarvegi) þegar etorícoxíð er tekið samhliða asetýlsalisýlsýru (jafnvel í lágum skömmtum). Í langtíma klínískum rannsóknum hefur ekki verið sýnt fram á marktækan mun hvað varðar verkun á meltingarveg við notkun sérhæfðra COX-2 hemla og asetýlsalisýlsýru annars vegar og bólgueyðandi gigtarlyfja (NSAID) og asetýlsalisýlsýru hins vegar (sjá kafla 5.1).

Áhrif á hjarta og æðakerfi

Klínískar rannsóknir benda til þess að allir sértækir COX-2 hemlar geti tengst áhættu á segareki (thrombotic event) (sérstaklega hjartadrepni (myocardial infarction (MI)) og heilablóðfalli (stroke)), þegar borið er saman við lyfleysu og bólgueyðandi lyf (NSAID). Vegna þess að hættan á hjarta- og æðasjúkdómum við notkun etorícoxíðs getur aukist við skammtastærð og meðferðarlengd, skal minnsti virki dagsskammtur notaður í eins skamman tíma og mögulegt er. Endurmeta skal þörf sjúklingsins á verkjastillingu og svörun meðferðar reglulega, sérstaklega hjá sjúklingum með slitgigt (sjá kafla 4.2, 4.3, 4.8 og 5.1).

Sjúklinga með marktæka áhættuþætti fyrir hjarta og æðasjúkdómum (t.d. háþrýsting, óhóflega blóðfituhækkun, sykursýki, reykingar) skal aðeins setja á etorícoxíðmeðferð eftir vandlega íhugun (sjá kafla 5.1).

Sértækir COX-2 hemlar koma ekki í stað asetýlsalisýlsýru sem fyrirbyggjandi meðferð gegn segarekssjúkdómum í hjarta- og æðakerfi þar sem þeir hafa engin áhrif á virkni blóðflagna. Þess vegna skal ekki hætta segavarnarmeðferð (sjá kafla 4.5 og 5.1).

Áhrif á nýru

Prostaglandín í nýrum getur gengt mikilvægu hlutverki í að viðhalda blóðflæði um nýru, þegar um minnkað blóðflæði er að ræða. Etorícoxíð getur dregið úr myndun prostaglandína og með því minnkað blóðflæði um nýru enn meira og þannig valdið skerðingu á nýrnastarfsemi. Þeir sem eru í mestri hættu m.t.t. þessa eru sjúklingar sem hafa verulega skerta nýrnastarfsemi fyrir, sjúklingar með hjartabilun sem líkaminn hefur ekki náð að bæta upp og sjúklingar með skorpulífur. Íhuga skal eftirlit með nýrnastarfsemi slíkra sjúklinga.

Vökvasöfnun, bjúgur og háþrýstingur

Eins og á við um önnur lyf sem koma í veg fyrir myndun prostaglandína, hafa vökvasöfnun, bjúgur og háþrýstingur sést hjá sjúklingum á etorícoxíðmeðferð. Öll bólgueyðandi gigtarlyf sem ekki eru sterar (NSAIDs), að meðtöldu etorícoxíði, geta tengst hjartabilun í fyrsta sinn eða ítrekaðri hjartabilun. Varðandi upplýsingar um skammtaháða svörun við etorícoxíði sjá kafla 5.1. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem hafa fengið hjartabilun, truflanir á starfsemi vinstri slegils eða háan blóðþrýsting og einnig hjá sjúklingum sem af öðrum orsökum hafa bjúg fyrir. Ef klínísk einkenni benda til versnandi sjúkdómsástands hjá þessum sjúklingum skal gera viðeigandi ráðstafanir þ.á m. hætta etorícoxíðmeðferð.

Tengja má notkun etorícoxíðs við fleiri og alvarlegri tilfelli háþrýstings en sum önnur bólgueyðandi lyf sem ekki eru sterar (NSAIDs) og aðra sértæka COX-2 hemla, sérstaklega við hærri skammta. Þess vegna skal háþrýstingi vera vel stjórnað áður en meðferð hefst með etorícoxíð (sjá kafla 4.3) og sérstaklega skal fylgjast með blóðþrýstingi meðan á etorícoxíðmeðferð stendur. Fylgjast á með

blóðþrýstingi fyrstu tvær vikurnar eftir að meðferð hefst og öðru hvoru eftir það. Ef blóðþrýstingur hækkar marktækt, skal íhuga önnur meðferðarúrræði.

Áhrif á lifur

Hækkanir á alanínamínótransferasa (ALAT) og/eða aspartat amínótransferasa (ASAT) (u.þ.b. þreföld eðlileg efri mörk, eða meira) í etorícoxíðmeðferð, hafa verið skráðar hjá u.þ.b. 1% sjúklinga sem fengu 30, 60 mg eða 90 mg einu sinni á dag, í allt að því 1 ár, í klínískum rannsóknum.

Fylgjast skal með öllum sjúklingum sem hafa einkenni sem benda til truflana á lifrarstarfsemi, eða ef niðurstöður úr lifrarprófum hafa verið óeðlilegar. Ef einkenni lifrabilunar koma fram eða ef lifrarpróf eru áfram óeðlileg (þreföld eðlileg efri mörk), skal hætta etorícoxíðmeðferð.

Almennt

Ef starfsemi einhverra ofannefndra líffæra versnar hjá sjúklingum á meðan á meðferð stendur, skal gera viðeigandi ráðstafanir og íhuga hvort hætta skuli meðferð með etorícoxíði. Viðeigandi lækisfræðilegt eftirlit skal haft með öldruðum og með sjúklingum með truflanir á nýrna-, lifrar-, eða hjartastarfsemi, þegar þeir eru í etorícoxíðmeðferð.

Gæta skal varúðar þegar etorícoxíðmeðferð er hafin hjá sjúklingum með vökvapurð. Ráðlagt er að ná eðlilegu vökvajafnvægi hjá sjúklingunum áður en etorícoxíðmeðferð er hafin.

Alvarleg ofnæmisviðbrögð í húð, sum þeirra banvæn, þ.á m. skinnflagningsbólga, Stevens-Johnsons heilkenni og drep í húðþekju (toxic epidermal necrolysis) hafa örsjaldan komið fram, við eftirlit eftir markaðssetningu, í tengslum við notkun NSAID lyfja og sumra sértækra COX-2 hemla (sjá kafla 4.8). Svo virðist sem sjúklingar séu í mestri hættu fyrir þessum aukaverkunum í byrjun meðferðar, þar sem flest tilfelli koma fram á fyrsta mánuði meðferðar. Hjá sjúklingum sem taka etorícoxíð hafa alvarleg ofnæmisviðbrögð (s.s. bráðaofnæmi, og ofsabjúgur) verið skráð (sjá kafla 4.8).

Hjá sjúklingum sem hafa sögu um ofnæmi fyrir einhverjum lyfjum hafa NSAID lyf og sumir sértækir COX-2 hemlar verið tengdir aukinni áhættu á ofnæmisviðbrögðum í húð.

Hætta skal notkun etorícoxíðs við fyrstu einkenni húðútbrot, við sár í slímhúð eða við önnur einkenni ofnæmisviðbragða.

Etorícoxíð getur dulið sótthita og önnur einkenni bólgu.

Gæta skal varúðar við samhliðanotkun etorícoxíðs og warfaríns eða annarra segavarnarlyfja (sjá kafla 4.5).

Notkun etorícoxíðs, sem og allra annarra lyfja sem hamla cýclóoxýgenasa/prostaglandín nýmyndun, er ekki ráðlögð hjá konum sem eru að reyna að verða þungaðar (sjá kafla 4.6, 5.1 og 5.3).

Laktósi

Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri filmuhúðaðri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Milliverkanir sem hafa áhrif á lyfhrif

Segavarnarlyf til inntöku: Hjá sjúklingum sem náð höfðu jafnvægi á langvarandi warfarínmeðferð varð 13% lenging á prótrobíntíma INR (International Normalized Ratio, INR) í tengslum við daglega gjöf 120 mg af etorícoxíði. Því skal hafa nákvæmt eftirlit með prótrobíntíma INR hjá sjúklingum sem taka inn segavarnarlyf sérstaklega á fyrstu dögnum eftir að etorícoxíðmeðferð er hafin eða ef breyting er gerð á skammtastærð etorícoxíðs (sjá kafla 4.4).

Þvagræsilyf, ACE-hemlar og Angiótensín II blokkar: Bólgueyðandi verkjalyf sem ekki eru sterar (NSAID) geta dregið úr verkun þvagræsilyfja og annarra blóðþrýstingslækkandi lyfja. Hjá sumum sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (t.d. sjúklingar með vökvapurrd eða aldraðir sjúklingar með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi) getur samhliðagjöf ACE-hemils eða Angiótensín II blokka og lyfja sem hamla cýklóoxýgenasa leitt til enn frekari skerðingar á nýrnastarfsemi, þ.á m. bráðri nýrnabilun, sem gengur þó venjulega til baka. Þessar milliverkanir ber að hafa í huga þegar sjúklingar fá etorícoxíð samhliða ACE-hemlum eða angiótensín II blokkum. Þess vegna skal gæta varúðar þegar þessi lyf eru gefin samhliða, sérstaklega hjá öldruðum sjúklingum. Sjúklingar skulu drekka nægilegan vökva og íhuga skal eftirlit á nýrnastarfsemi strax eftir að samhliða meðferð hefst, og svo reglulega þar á eftir.

Asetýlsalisýlsýra: Við jafnvægi, hjá heilbrigðum einstaklingum, höfðu 120 mg af etorícoxíbi einu sinni á dag, engin áhrif á verkun asetýlsalisýlsýru (81 mg daglega) á blóðflögur. Etorícoxíð má nota samhliða skömmtum asetýlsalisýlsýru sem notaðir eru við fyrirbyggjandi meðferð hjá hjarta- og æðasjúklingum (litlir skammtar af asetýlsalisýlsýru). Hins vegar getur meðferð með litlum skömmtum af asetýlsalisýlsýru samhliða etorícoxíbi leitt til hærri tíðni sára í meltingarvegi og annarra aukaverkana en þeirra sem fram koma þegar etorícoxíð er gefið eitt sér. Ekki er mælt með samhliðagjöf etorícoxíbs og stærri skammta af asetýlsalisýlsýru en þeirra sem notaðir eru við fyrirbyggjandi meðferð hjá hjarta- og æðasjúklingum, sem og samhliðagjöf annarra bólgueyðandi verkjalyfja sem ekki eru sterar (sjá kafla 5.1 og 4.4).

Cyklósporín og takrólímus: Þrátt fyrir að milliverkanir við etorícoxíð hafi ekki verið rannsakaðar, gæti samhliðagjöf cyklósporíns eða takrólímus og bólgueyðandi verkjalyfja sem ekki eru sterar aukið eiturverkanir cyklósporíns eða takrólímus á nýru. Eftirlit skal haft með nýrnastarfsemi þegar etorícoxíð er gefið samhliða öðru hvoru þessara lyfja.

Milliverkanir sem hafa áhrif á lyfjahvörf

Áhrif etorícoxíbs á lyfjahvörf annarra lyfja

Lítíum: NSAID lyf minnka útskilnað lítíums um nýru og auka því styrk lítíums í plasma. Sé þess þörf skal fylgjast sérstaklega með styrk lítíums í blóði og aðlaga lítíum skammta meðan lyfin eru gefin samhliða og þegar hætt er að nota NSAID lyfið.

Metótrexat: Tvær rannsóknir voru gerðar á áhrifum etorícoxíbs 60, 90 og 120 mg einu sinni á dag í sjö daga hjá sjúklingum sem fengu 7,5 til 20 mg af metótrexati einu sinni í viku vegna iktsýki. Etorícoxíð, 60 og 90 mg, hafði engin áhrif á plasmabéttni metótrexats eða úthreinsun þess um nýru (renal clearance). Í annarri rannsókninni hafði etorícoxíð, 120 mg, engin áhrif en í hinni rannsókninni jókst plasmabéttni metótrexats um 28% þegar gefin voru 120 mg af etorícoxíbi og úthreinsun metótrexats um nýru minnkaði um 13%. Ráðlagt er að viðhafa víðeigandi eftirlit með eiturverkunum tengdum metótrexati þegar etorícoxíð er gefið samhliða metótrexati.

Getnaðarvarnartöflur: Við samhliðagjöf etorícoxíbs 60 mg og getnaðarvarnartaflna sem innihalda 35 míkrogrömm af etínýlestradíóli (EE) og 0,5 til 1 mg af noretindróni í 21 dag, jókst $AUC_{0-24klst}$ etínýlestradíóls við jafnvægi um 37%. Þegar etorícoxíð 120 mg var gefið með sömu getnaðarvarnartöflum annað hvort samtímis eða með 12 klukkustunda millibili, jókst $AUC_{0-24klst}$ etínýlestradíóls við jafnvægi um 50 til 60%. Þessa aukningu á blóðþéttni etínýlestradíóls skal hafa í huga þegar getnaðarvarnartöflur eru valdar til notkunar samhliða etorícoxíbi. Hækkun á etínýlestradíóli getur aukið tilvik aukaverkana tengdum notkun getnaðarvarnartafla (t.d. segarek í æðum hjá konum í áhættuhópi).

Uppbótarmeðferð með hormónum (HRT): Þegar 120 mg af etorícoxíbi var gefið samhliða uppbótarmeðferð með hormónum sem samanstóð af blönduðum estrógenum (conjugated estrogens) (0,625 mg af PREMARIN) í 28 daga, jókst $AUC_{0-24klst}$ óblandaðra estrógena við jafnvægi um 41 %, equilíns um 76% og 17- β -estradióls um 22%. Virkni á ráðlögðum langtímaskömmtum (chronic doses) etorícoxíbs (30, 60 og 90 mg) hefur ekki verið rannsakað. Virkni 120 mg af etorícoxíbi á útsetningu (AUC_{0-24hr}) þessara estrógenþátta PREMARIN var helmingi minni en sást þegar PREMARIN var gefin eitt sér og skammturinn var aukinn úr 0,625 mg í 1,25 mg.

Ekki er vitað um klínískt mikilvægi þessarar aukningar og ekki var rannsakaður stærri skammtur af PREMARIN samhliða notkun etorícoxíbs. Taka skal til athugunar þessar hækkningar á estrógenmagni þegar velja á hormónameðferð eftir tíðarhvörf samhliða notkun etorícoxíbs.

Prednisón/prednisólón: Í rannsóknum á milliverkunum lyfja, hafði etorícoxíbi ekki klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf prednisóns/prednisólóns.

Digoxín: Þegar 120 mg af etorícoxíbi voru gefin heilbrigðum sjálfboðaliðum daglega í 10 daga, hafði það hvorki áhrif á plasmabéttni digoxíns, $AUC_{0-24klst}$, við jafnvægi, né útskilnað þess um nýru. Hámarksblóðþéttni digoxíns, C_{max} , jókst (u.þ.b. 33%). Þessi aukning skiptir yfirleitt ekki máli hjá flestum sjúklinganna. Hinsvegar skal hafa eftirlit með sjúklingum sem eru í mikilli hættu á að fá digoxíneitrun þegar etorícoxíbi og digoxín eru gefin samhliða.

Áhrif etorícoxíbs á lyf sem umbrotna fyrir tilstilli súlfótransferasa

Etorícoxíbi er hemill á súlfótransferasavirkni hjá mönnum, einkum SULT1E1 og hefur þau áhrif að sermisþéttni etínylestradióls eykst. Vegna þess að takmörkuð vitneskja er fyrir hendi um áhrif margþættra (multiple) súlfótransferasa og enn er verið að rannsaka klínísk áhrif á mörg lyf, á að gæta varúðar þegar etorícoxíbi er gefið samhliða öðrum lyfjum sem eru fyrst og fremst umbrotin fyrir tilstilli súlfótransferasa hjá mönnum (t.d. salbútamól til inntöku og minoxidíl).

Áhrif etorícoxíbs á lyf sem umbrotna fyrir tilstilli CYP ísóensíma

Samkvæmt niðurstöðum *in vitro* rannsókna, er ekki gert ráð fyrir að etorícoxíbi hamli cýtókróm P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eða 3A4. Í rannsókn á heilbrigðum sjálfboðaliðum hafði dagleg gjöf 120 mg af etorícoxíbi ekki áhrif á CYP3A4 virkni í lifur samkvæmt erýtrómýcín öndunarprófi.

Áhrif annarra lyfja á lyfjahvörf etorícoxíbs

Meginumbrotsleið etorícoxíbs byggist á CYP ensímum. CYP3A4 virðist taka þátt í umbrotum etorícoxíbs *in vivo*. *In vitro* rannsóknir benda til að CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 og CYP2C19 geti einnig hvatað meginumbrotsleiðina, en magnfræðileg áhrif þeirra (quantitative roles) hafa ekki verið rannsökuð *in vivo*.

Ketókónazól: Þegar 400 mg af ketókónazóli, sem er öflugur CYP3A4 hemill, var gefið heilbrigðum einstaklingum einu sinni á dag í 11 daga, hafði það ekki klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf eins 60 mg skammts af etorícoxíbi (43% aukning á AUC).

Vorikónazól og míkónazól: Samhliða gjöf annað hvort vorikónazóls til inntöku eða míkónazóls munngels (sterkra CYP3A4 hemla) ásamt etorícoxíbi olli lítillga aukningu á útsetningu fyrir etorícoxíbi, en er ekki talin hafa klíníska þýðingu út frá birtum gögnum.

Rífampicín: Samhliðagjöf etorícoxíbs og rífampicíns, sem er öflugur CYP ensímvirkir, olli 65% lækkun á plasmabéttni etorícoxíbs. Þessi milliverkun getur valdið endurkomu einkenna þegar etorícoxíbi er gefið samhliða rífampicíni. Þessar upplýsingar gætu bent til þess að auka eigi skammtinn, en ekki er mælt með því þar sem etorícoxíbskammtar umfram þá sem gefnir eru upp fyrir hverja ábendingu hafa ekki verið rannsakaðir samhliða rífampicín notkun (sjá kafla 4.2).

Sýrubindandi lyf: Áhrif sýrubindandi lyfja (magasýrulyfja) á lyfjahvörf etorícoxíbs hafa enga klíníska þýðingu.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar klínískar upplýsingar um notkun etorícoxíbs á meðgöngu.

Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg hættu á meðgöngutíma hjá mönnum er ekki þekkt. Eins og á við um önnur lyf sem hamla myndun prostaglandína, getur etorícoxíð dregið úr samdrætti legs í fæðingu og valdið ótímabærri lokun á slagæðarás (ductus arteriosus) á síðasta þriðjungi meðgöngu.

Etorícoxíð má ekki nota á meðgöngu (sjá kafla 4.3). Verði kona barnshafandi meðan á meðferð stendur verður að hætta notkun etorícoxíbs.

Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort etorícoxíð skilst út í brjóstamjólki kvenna. Etorícoxíð skilst út í mjólk hjá rottum. Konur sem eru á etorícoxíðmeðferð mega ekki að hafa börn á brjósti (sjá kafla 4.3 og 5.3).

Frjósemi

Notkun etorícoxíbs, sem og allra annarra lyfja sem hamla COX-2, er ekki ráðlögð hjá konum sem eru að reyna að verða þunguðar.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Sjúklingar sem verða þess varir að þá svimi, sundli eða syfji á meðan á meðferð með etorícoxíði stendur að forðast akstur og stjórnun véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggismynstri

Í klínískum rannsóknum, var öryggi etorícoxíbs metið hjá 9.295 einstaklingum, þ.á m. 6.757 sjúklingum með slitgigt, iktsýki, langvarandi verki í mjóhrygg eða hryggikt (u.þ.b. 600 sjúklingar með slitgigt eða iktsýki fengu meðferð í eitt ár eða lengur).

Í klínískum rannsóknum var um sambærilegar aukaverkanir að ræða hjá sjúklingum sem höfðu slitgigt eða iktsýki og voru meðhöndlaðir í eitt ár eða lengur með etorícoxíði.

Í klínískri rannsókn á bráðri þvagsýrugigt fengu sjúklingar 120 mg af etorícoxíði einu sinni á dag í átta daga. Þær aukaverkanir sem komu fram í rannsókninni voru almennt sambærilegar þeim sem fram komu í rannsóknunum á slitgigt, iktsýki og langvarandi verkjum í mjóhrygg.

Í rannsókn á öryggismynstri hjarta og æðakerfis, þar sem sameinaðar voru niðurstöður þriggja samanburðartilrauna (three active comparator controlled trials) voru alls 17.412 sjúklingar með slitgigt eða iktsýki meðhöndlaðir með etorícoxíði í a.m.k. 18 mánuði. Öryggismynstrið sem fram kom við þennan samanburð er nánar tilgreint í kafla 5.1.

Í klínískum rannsóknum á bráðum verkjum eftir tannaðgerð, sem tók til 614 sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með etorícoxíði (90 mg eða 120 mg), voru aukaverkanir almennt svipaðar aukaverkunum sem greint var frá í heild í rannsóknum á slitgigt, iktsýki og langvinnum verkjum í mjóhrygg.

Tafla yfir aukaverkanir

Eftirfarandi aukaverkanir voru skráðar með tíðni umfram lyfleysu, í klínískum rannsóknum, hjá sjúklingum með slitgigt, iktsýki, langvarandi verki í mjóhrygg eða hryggikt, sem fengu etorícoxíð 30 mg, 60 mg eða 90 mg allt að ráðlagða skammtinum í allt að 12 vikur; í MEDAL rannsókninni í allt að 3 ½ ár; í skammtímarannsóknum á bráðum verkjum í allt að 7 daga; eða eftir að lyfið kom á markað (sjá töflu 1):

Tafla 1

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkanir	Tíðniflokkun*
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Tannholubeinbólga (alveolar osteitis)	Algengar
	Maga og garnabólga, sýkingar í efri öndunarvegi, þvagrásarsýking	Sjaldgæfar
Blóð og eitlar	Blóðleysi (aðallega tengt blæðingu í meltingarvegi), hvítfrumnafæð, blóðflagnafæð	Sjaldgæfar
Ónæmiskerfi	Ofnæmisviðbrögð [‡] ^B	Sjaldgæfar
	Ofnæmisbjúgur/bráðafnæmis-/bráðofnæmislik viðbrögð, þ.m.t. lost [‡]	Mjög sjaldgæfar
Efnaskipti og næring	Bjúgur/vökvasöfnun	Algengar
	Aukin eða minnkuð matarlyst, þyngdaraukning	Sjaldgæfar
Geðræn vandamál	Kvíði, þunglyndi, minnkuð andleg skerpa, ofskynjanir [‡]	Sjaldgæfar
	Ringlun [‡] , eirðarleysi [‡]	Mjög sjaldgæfar
Taugakerfi	Sundl, höfuðverkur	Algengar
	Truflanir á bragðskyni, svefnleysi, náladofi/húðskynstruflanir (paresthaesia/hypaesthesia), svefnhöfgi	Sjaldgæfar
Augu	Þokusýn, tárubólga	Sjaldgæfar
Eyru og völundarhús	Eyrnasuð, svimi	Sjaldgæfar
Hjarta	Hjartsláttarónot, hjartsláttaróregla [‡]	Algengar
	Gáttatif, hraðtaktur [‡] , blóðríkishjartabilun, ósértækar breytingar á hjartalínuríti, hjartaöng [‡] , hjartadrep [§]	Sjaldgæfar
Æðar	Hábrýstingur	Algengar
	Andlitsroði, heilaslag [§] , skammvinn blóðþurrðarköst í heila, hábrýstingskreppa [‡] , æðabólga [‡]	Sjaldgæfar
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Berkjukrampi [‡]	Algengar
	Hósti, andþyngsli, blóðnasir	Sjaldgæfar
Meltingarfæri	Kviðverkur	Mjög algengar
	Hægðatregða, vindgangur, magabólga, brjóstsviði/súrt bakflæði, niðurgangur, meltingartruflanir/ópægindi í uppmagálssvæði, ógleði, uppköst, bólgur í vélinda, sár í munni	Algengar
	Uppþemba, breytingar á þarmahreyfingum, munnþurrkur, maga- og skeifugarnarsár, sár í meltingarvegi, þ.m.t. rof og blæðingar, heilkenni ristilertingar, brisbólga [‡]	Sjaldgæfar
Lifur og gall	Hækkun á ALAT, hækkun á ASAT	Algengar
	Lifrabólga [‡]	Mjög sjaldgæfar
	Lifrabilun [‡] , gula [‡]	Mjög sjaldgæfar [†]
Húð og undirhúð	Flekkblæðingar í húð	Algengar
	Bjúgur í andliti, kláði, útbrot, roði [‡] , ofsakláði [‡]	Sjaldgæfar
	Stevens-Johnson heilkenni [‡] , eitrunardreplos húðþekju [‡] , lyfjaútbrot á ákveðnum stað [‡]	Mjög sjaldgæfar [†]

Stoðkerfi og bandvefur	Vöðvakrampi, verkir/stirðleiki í stoðkerfi	Sjaldgæfar
Nýru og þvagfæri	Prótein í þvagi, aukin sermispéttni kreatíníns, nýrnabilun/skert nýrnastarfsemi [‡] (sjá kafla 4.4)	Sjaldgæfar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þreyta/máttleysi,einkenni sem líkjast flensu	Algengar
	Brjóstverkur	Sjaldgæfar
Rannsóknaniðurstöður	Hækkun þvagefnis í blóði, hækkun kreatínfosfókínasa, aukin blóðþéttni kalíums, þvagsýruhækkun	Sjaldgæfar
	Natríumlækkun í blóði	Mjög sjaldgæfar
<p>*Tíðniflokkun: Skilgreint fyrir hverja aukaverkun samkvæmt tilkynntri tíðni í gagnagrunni yfir klínískar rannsóknir: Mjög algengar (≥1/10), algengar (≥1/100 til <1/10), sjaldgæfar (≥1/1.000 til <1/100), mjög sjaldgæfar (≥1/10.000 til <1/1.000), koma örsjaldan fyrir (<1/10.000).</p> <p>[‡]Þessi aukaverkun kom í ljós við eftirlit með aukaverkunum eftir markaðssetningu. Tilkynningartíðni hennar var áætluð á grundvelli hæstu tíðni sem sást í heildarsamantekt upplýsinga úr klínískum rannsóknum, eftir ábendingu og samþykktum skammi.</p> <p>[†]Tíðniflokkurinn „mjög sjaldgæfar“ var skilgreindur samkvæmt leiðbeiningum í samantekt á eiginleikum lyfsins (SmPC) (endurskoðuð 2. sept. 2009) á grundvelli áætlaðra efri marka (upper bound) 95% öryggismarkanna fyrir 0 atburði með tilliti til fjölda þátttakenda sem fengu meðferð með ARCOXIA í greiningu heildarupplýsinga úr III. stigs rannsókninni, eftir skammti og ábendingu (n=15.470).</p> <p>[§]Ofnæmisviðbrögð fela í sér hugtökin „ofnæmi“, „lyfjaofnæmi“, „lyfjaofnæmisviðbrögð“, „ofnæmi sem er ekki nánar skilgreint“, „ofnæmisviðbrögð“ og „ósértækt ofnæmi“.</p> <p>[§]Byggt á greiningu úr langtíma klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu og virku efni, hafa sértækir COX-2 hemlar verið tengdir aukinni hættu á alvarlegum tilvikum segareks í slagæðum, þ.m.t. hjartadrep og heilaslag. Á grundvelli fyrirbyggjandi gagna er ólíklegt að aukning algildrar hættu á slíkum tilvikum verði meiri en 1% á ári.</p>		

Eftirtaldar alvarlegar aukaverkanir hafa verið skráðar í tengslum við notkun bólgueyðandi verkjalyfja sem ekki eru sterar (NSAIDs) og ekki er hægt að útiloka þær í tengslum við notkun etorícoxíbs: Eiturverkanir á nýru, þ.a.m. millivefsnýrnabólga, nýrungaheilkenni (nephrotic syndrome).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Í klínískum rannsóknum komu engar marktækar eiturverkanir fram, hvorki þegar gefnir voru allt að 500 mg stakir skammtar af etorícoxíbi, né þegar gefnir voru endurteknir skammtar, allt að 150 mg/dag í 21 dag. Greint hefur verið frá tilfellum af bráðri ofskömmun etorícoxíbs, en aukaverkanir ekki tilgreindar í meirihluta þessara tilfella. Algengustu aukaverkanir reyndust í samræmi við öryggismynstur etorícoxíbs (t.d. meltingarfæra, hjarta og nýrnaáhrif).

Við ofskömmun, er rétt að veita hefðbundna meðferð, þ.e. fjarlægja það lyf sem ekki hefur frásogast úr meltingarveginum, hafa klínískt eftirlit með sjúklingnum og veita stuðningsmeðferð ef þess er þörf.

Etorícoxíbi er ekki hægt að fjarlægja með blóðskilun; ekki er vitað hvort það skilst út með kviðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Bólgueyðandi lyf og gigtarlyf, ekki sterar, coxíbi, ATC flokkur: M01 AH05

Verkunarháttur

Etorícoxíð er sértækur cýklóoxýgenasa-2-hemill (COX-2), til inntöku í ráðlögðum skömmtum.

Í öllum lyfjafræðilegum klínískum rannsóknum hefur ARCOXIA valdið skammtaháðri hömlun á COX-2 án hömlunar á COX-1 í skömmtum allt að 150 mg á dag. Etorícoxíð hamlaði ekki prostaglandínmyndun í maga og hafði engin áhrif á starfsemi blóðflagna.

Cýclóoxýgenasi veldur myndun prostaglandína. Tvö ísóform COX-1 og COX-2 hafa verið greind. COX-2 er það ísóform ensímsins sem sýnt hefur verið fram á að forstígg bólgu hvetji myndun á og er talið valda að stærstum hluta nýmyndun prostanóíða sem miðla verkjum, bólgu og hita. COX-2 á einnig þátt í egglosi, hreiðrun frjóvgaðs eggs og lokun slagæðarásar (ductus arteriosus), stjórnun á nýrnastarfsemi og ýmsum hlutverkum miðtaugakerfisins (hita, skynjun verkja og skilvitlegum hlutverkum). Það er einnig mögulegt að það gegni hlutverki við að græða sár í meltingarvegi. COX-2 hefur verið greint í vefjum umhverfis magasár í mönnum en hlutverk þess við að græða sárin er ekki þekkt.

Klínísk áhrif og öryggi

Áhrif

Hjá sjúklingum með slitgigt bar etorícoxíð, 60 mg einu sinni á dag, marktækan árangur m.t.t. verkja sem og mats sjúklinganna á sjúkdómsástandi sínu. Gagnleg áhrif komu fram strax á öðrum degi meðferðar og héldust í allt að 52 vikur. Samkvæmt rannsóknum á 30 mg skömmtum af etorícoxíði einu sinni á dag reyndust þeir betur en meðferð með lyfleysu á 12 vikna meðferðartíma (notast var við svipað mat og í fyrrgreindum rannsóknum). Í rannsókn með mismunandi skömmtum sýndu niðurstöður að 60 mg skammtur gaf marktækt betri árangur en 30 mg skammtur, og gildi þetta um alla 3 aðalmælikvarðana (primary endpoints) í 6 vikna meðferð. 30 mg skammturinn hefur ekki verið rannsakaður m.t.t. slitgigtar í höndum.

Hjá sjúklingum með iktsýki bar etorícoxíð, bæði 60 mg og 90 mg einu sinni á dag, marktækan árangur m.t.t. verkja, bólgu og hreyfanleika. Í rannsóknum á 60 mg og 90 mg skömmtum hélst árangur í þær 12 vikur sem meðferðin stóð. Í rannsókn á 60 mg skammti samanborið við 90 mg skammt voru bæði etorícoxíð 60 mg einu sinni á dag og 90 mg einu sinni á dag með meiri verkun en lyfleysa. M.t.t. mats sjúklings á verkjum (Patient Global Assessment of Pain (0-100 mm sjónrænn mælikvarði)) gaf 90 mg skammturinn betri árangur en 60 mg skammturinn, árangurinn batnaði að meðaltali um -2,71 mm (95% CI: -4,98 mm, -0,45 mm).

Hjá sjúklingum sem fengu bráð þvagsýrugigtarköst dró etorícoxíð, 120 mg einu sinni á dag á átta daga meðferðartímabili, úr miðlungsmiklum til mjög miklum verkjum og bólgu í samanburði við indómetasín, 50 mg þrisvar sinnum á dag. Verkjastilling átti sér stað jafnvel innan fjögurra klukkustunda eftir að meðferð var hafin.

Sjúklingar með hrygggikt (ankylosing spondylitis) sem fengu 90 mg af etorícoxíbi einu sinni á dag fengu marktæka bót á hryggverkjum, bólgu, stífni og hreyfigetu. Klínískur ávinningur af etorícoxíbi sást strax á öðrum degi eftir að meðferð hófst og hélst hann allan 52 vikna meðferðartímam. Í annarri rannsókn á 60 mg skammti samanborið við 90 mg skammt gáfu etorícoxíb 60 mg daglega og 90 mg daglega svipaða verkun og naproxen 1.000 mg daglega. Meðal sjúklinga með ófullnægjandi svörum við 60 mg daglega í 6 vikur gaf hækkun skammts í 90 mg daglega betri árangur m.t.t. hryggverks á verkjastigskvarða (spinal pain intensity score) (0-100 mm sjónrænn mælikvarði) borið saman við ef 60 mg daglega væri notað áfram, árangurinn batnaði að meðaltali um -2,70 mm (95% CI: -4,88 mm, -0,52 mm).

Í klínískri rannsókn, til þess að meta verki eftir tannaðgerð, voru gefin 90 mg af etorícoxíbi, einu sinni á dag, í allt að þrjá daga. Í undirhópi sjúklinga með meðalslæma verki í upphafi rannsóknar höfðu 90 mg af etorícoxíbi svipuð verkjastillandi áhrif og 600 mg af íbúprófeni (16,11 m.v. 16,39; p=0,722) og meiri verkjastillandi áhrif en parasetamól/kódein 600 mg/60 mg (11,00; p<0,001) og lyfleysa (6,84; p<0,001), mat miðaðist við algera verkjastillingu fyrstu 6 klukkustundirnar (total pain relief over the first 6 hours for (TOPAR6)). Hlutfall sjúklinga sem greindi frá notkun neyðarlysfs (rescue medication), innan fyrstu 24 klukkustunda sem lyfið var gefið, var 40,8% í hópnum sem fékk etorícoxíb 90 mg, 25,5% í hópnum sem fékk íbúprófen 600 mg á 6 klukkustunda fresti og 46,7% í hópnum sem fékk parasetamól/kódein 600 mg/60 mg á 6 klukkustunda fresti, samanborið við 76,2% í hópnum sem fékk lyfleysu. Í þessari rannsókn var miðgildi upphafstíma verkunar (merkjanleg verkjastilling) með 90 mg etorícoxíb 28 mínútur eftir gjöf lyfsins.

Öryggi

Fjölþjóða, langtíma gigtarrannsókn á etorícoxíbi og díklófenaki (Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) Program)

Í yfirlitsrannsókn öryggisáhrifa á hjarta og æðakerfi, voru sameinaðar niðurstöður úr þremur slembiröðuðum, tvíblindum samanburðarrannsóknum (MEDAL rannsóknin, EDGE II og EDGE).

MEDAL rannsóknin var endapunkturýrð m.v. hjarta og æðasjúkdómaniðurstöður hjá 17.804 slitgigtarsjúklingum og 5.700 iktsýkisjúklingum og voru etorícoxíbskammtar (60 mg dagsskammtar hjá slitgigtarsjúklingum og 90 mg dagsskammtar hjá slitgigtar og iktsýkisjúklingum) bornir saman við 150 mg díklófenak dagsskammta í a.m.t. 20,3 mánuði (hámark 42,3 mánuði, miðgildi 21,3 mánuðir). Í þessari rannsókn voru einungis alvarlegar aukaverkanir og stöðvun meðferðar vegna aukaverkana skráð.

EDGE og EDGE II rannsóknirnar báru saman þol meltingarfæra á etorícoxíbi miðað við díklófenak. Í EDGE rannsókninni voru 7.111 slitgigtarsjúklingar meðhöndlaðir með 90 mg dagsskammti af etorícoxíbi (1,5 sinnum ráðlagður skammtur við slitgigt) eða með 150 mg dagsskammti af díklófenaki. Þetta stóð yfir í a.m.t. 9,1 mánuð (hámark 16,6 mánuðir, miðgildi 11,4 mánuðir). Í EDGE II rannsókninni voru 4.086 iktsýkisjúklingar meðhöndlaðir með 90 mg dagsskammti af etorícoxíbi eða 150 mg dagsskammti af díklófenaki. Þetta stóð yfir í a.m.t. 19,2 mánuði (hámark 33,1 mánuður, miðgildi 24 mánuðir).

Í sameinuðum niðurstöðum MEDAL prógramsins voru 34.701 sjúklingar með slitgigt eða iktsýki meðhöndlaðir í a.m.t. 17,9 mánuði (hámark 42,3 mánuðir, miðgildi 16,3 mánuðir) og u.þ.b. 12.800 sjúklingar fengu lengri meðferð en 24 mánuði. Sjúklingarnir sem tóku þátt í rannsókninni tilheyrðu þegar við upphaf rannsóknar þeim hópi fólks sem hefur breitt svið áhættuþátta er snýr að hjarta, æðakerfi og meltingarfærum. Sjúklingar með nýleg tilfelli hjartadreps (myocardial infarction), eða ef kransæðahjáveituaðgerð eða kransæðauppskurður hafði átt sér stað innan 6 mánaða fyrir upphaf rannsóknar, voru útilokaðir úr rannsókninni. Notkun magaverndandi efna og lífilla asetýlsalisýlsýruskammta var leyfð í rannsókninni.

Heildar öryggismynstur:

Ekki var marktækur munur á blóðsegaamyndun í hjarta og æðakerfi milli etorícoxíbs og díklófenakhópa. Hjarta-nýrna aukaverkanir voru skráðar oftar hjá etorícoxíbhópi en díklófenakhópi, og voru þessi áhrif skammtaháð (sjá nánar niðurstöður hér á eftir). Aukaverkanir í meltingarfærum og lifur voru skráð marktækt oftar hjá díklófenakhópi en etorícoxíbhópi. Tíðni aukaverkana í EDGE og EDGE II þ.m.t. alvarlegar aukaverkanir eða aukaverkanir sem ullu því að sjúklingurinn varð að hætta í MEDAL rannsókninni, var meiri hjá etorícoxíbhópi en díklófenakhópi.

Öryggisniðurstöður hjarta og æðakerfis:

Tíðni staðfesta blóðsegatilfella í hjarta og æðakerfi (sem alvarleg aukaverkun) (hjarta, blóðæða og blóðnæringar heila, og útæðaeinkenni), var svipuð milli etorícoxíbhóps og díklófenakhóps.

Niðurstöðurnar eru birtar í töflunni hér á eftir. Það var enginn tölfræðilega marktækur munur á blóðsegatilfellum milli etorícoxíbhóps og díklófenakhóps þegar búið var að bera saman alla undirhópa tilraunarinnar þ.m.t. sjúklingahópa mismunandi áhættuflokka m.t.t. hættu á hjarta og æðasjúkdómum (m.v. grunnlínugildi). Þegar metið var sitt í hvoru lagi, var hlutfallsleg áhætta staðfesta blóðsegatilfella í hjarta og æðakerfi (alvarlegra aukaverkana), svipuð milli etorícoxíbhópa (60 mg eða 90 mg) saman borið við díklófenakhóp (150 mg).

Tafla 2: Hlutfall staðfesta blóðsega tilfella í hjarta og æðakerfi (sameinaðar MEDAL niðurstöður)			
	Etorícoxíb (N=16819) 25.836 sjúklingaár	Díklófenak (N=16483) 24.766 sjúklingaár	Samanburður milli meðferða
	Hlutfall[†] (95% CI)	Hlutfall[†] (95% CI)	Hlutfallsleg áhætta (95% CI)
Staðfest blóðsegatilfelli í hjarta og æðakerfi (alvarleg aukaverkun)			
Á meðf. áætlun	1,24 (1,11, 1,38)	1,30 (1,17, 1,45)	0,95 (0,81, 1,11)
Meðferðaráform	1,25 (1,14, 1,36)	1,19 (1,08, 1,30)	1,05 (0,93, 1,19)
Staðfest hjartatilfelli			
Á meðf. áætl.	0,71 (0,61, 0,82)	0,78 (0,68, 0,90)	0,90 (0,74, 1,10)
Meðferðaráform	0,69 (0,61, 0,78)	0,70 (0,62, 0,79)	0,99 (0,84, 1,17)
Staðfest blóðæðaeinkenni varðandi blóðnæringu heilans			
Á meðf. áætl.	0,34 (0,28, 0,42)	0,32 (0,25, 0,40)	1,08 (0,80, 1,46)
Meðferðaráform	0,33 (0,28, 0,39)	0,29 (0,24, 0,35)	1,12 (0,87, 1,44)
Staðfest útæðaeinkenni			
M.v. meðf. áætl.	0,20 (0,15, 0,27)	0,22 (0,17, 0,29)	0,92 (0,63, 1,35)
Meðferðaráform	0,24 (0,20, 0,30)	0,23 (0,18, 0,28)	1,08 (0,81, 1,44)
[†] Tilfelli á 100 sjúklingaár; CI=Bil milli vikmarka N=Heildarfjöldi sjúklinga í hverri meðferðaráætlun.			
Á meðferðaráætlun (Per-protocol): öll tilfelli rannsóknarmeðferðarinnar eða tilfelli innan 14 daga frá stöðvun meðferðar (undanskilið sjúklingar sem tóku <75% af rannsóknarlyfjunum eða bólgueyðandi verkjalyf (NSAID) sem ekki tilheyrðu rannsókninni >10% af tímabilinu).			
Meðferðaráform (Intent-to-treat): öll staðfest tilfelli fram að endi rannsóknarinnar (þ.m.t. sjúklingar sem hugsanlega tóku lyf sem ekki voru í rannsókninni og þurftu að hætta meðferð með rannsóknarlyfjum). Heildarfjöldi slembiraðaðra sjúklinga, n= 17.412 fyrir etorícoxíb og 17.289 fyrir díklófenak.			

Dánartíðni vegna hjarta og æðaeinkenna, sem og dánartíðni á heildina litið, var svipuð milli etorícoxíbhóps og díklófenakhóps.

Hjarta-nýrna tilfelli:

U.þ.b. 50% sjúklinga sem tóku þátt í MEDAL rannsókninni höfðu fyrri sögu um háþrýsting við upphaf rannsóknar. Í rannsókninni var hlutfall sjúklinga sem hættu þurfti meðferð vegna háþrýstings tengdra aukaverkana marktækt hærra hjá etorícoxíbhópum en hjá díklófenakhópnum. Hlutfall hjartabilunar (stöðvun meðferðar og alvarlegar aukaverkanir) var svipað hjá etorícoxíbhópi sem fékk 60 mg og hjá díklófenakhópi (150 mg) en var hærri hjá 90 mg etorícoxíbhópnum m.v. díklófenak (150 mg) (tölfræðilega marktækt fyrir 90 mg etorícoxíð á móti 150 mg díklófenak hjá MEDAL slitgigtar rannsóknarþýðinu). Hlutfall staðfestrar hjartabilunar aukaverkunar (tilfelli sem voru alvarleg og orsökðu sjúkrahúsinnlagningu eða komu á bráðadeild) var ekki marktækt hærri hjá etorícoxíbi en díklófenaki (150 mg), þessi áhrif voru skammtaháð. Hlutfall stöðvunar á meðferð vegna bjúgtengdra aukaverkana, var stærra hjá etorícoxíbhópi saman borið við díklófenakhóp (150 mg) og voru þessi einkenni skammtaháð (tölfræðilega marktækt fyrir etorícoxíð 90 mg, en ekki fyrir etorícoxíð 60 mg).

Hjarta-nýrna niðurstöður EDGE og EDGE II voru samhljóða því sem lýst hefur verið fyrir MEDAL rannsóknina.

Í stökum meðferðaráætlunum MEDAL rannsóknarinnar fyrir etorícoxíð (60 mg eða 90 mg), var heildar tíðni meðferðarstöðvunar í meðferðarhópi allt að 2,6% vegna háþrýstings, allt að 1,9% vegna bjúgs, og allt að 1,1% vegna hjartabilunar, með hærri tíðni á meðferðarstöðvun hjá etorícoxíð 90 mg hópi en etorícoxíð 60 mg hópi.

Niðurstöður um þolanleika í meltingarfærum í MEDAL rannsókninni:

Vart varð við marktækt lægri tíðni meðferðarrofa vegna hvaða aukaverkana í meltingarvegi sem var (t.d. meltingartruflun, kviðverk, sár) hjá etorícoxíbhópi en hjá díklófenakhópi í hverri þriggja undirrannsókn MEDAL rannsóknarinnar. Tölur um meðferðarrof vegna aukaverkana í meltingarvegi á hver hundruð sjúklingaár á öllum rannsóknartímanum voru sem hér segir: 3,23 fyrir etorícoxíð og 4,96 fyrir díklófenak í MEDAL rannsókninni; 9,12 fyrir etorícoxíð og 12,28 fyrir díklófenak í EDGE rannsókninni og 3,71 fyrir etorícoxíð og 4,81 fyrir díklófenak í EDGE II rannsókninni.

Öryggisniðurstöður meltingarfæra í MEDAL rannsókninni:

Í heild eru aukaverkanir í efri meltingarvegi skilgreindar sem rof, sár og blæðingar. Hlutmengi heildar aukaverkana í efri meltingarvegi, sem álitnar voru flóknar að samsetningu, voru rof, teppa og flókin blæðing; hlutmengi aukaverkana í efri meltingarvegi sem álitnar voru einfaldar, voru einfaldar blæðingar og einföld sár. Marktækt lægra hlutfall heildar aukaverkana í efri meltingarvegi var hjá etorícoxíbhópi í samanburði við díklófenakhóp. Það var enginn marktækur munur á flóknum aukaverkunum í efri meltingarvegi. Ekki var marktækur munur á tíðni blæðinga í efri meltingarvegi (flóknar og einfaldar blæðingar lagðar saman), milli etorícoxíbhóps og díklófenakhóps. Hjá sjúklingum sem samhliða rannsókninni tóku litla asetýlsalisýlsýruskammta (u.þ.b. 33% sjúklinga) reyndist ekki tölfræðilega marktækt betra fyrir efri meltingarveg að nota etorícoxíð fram yfir díklófenak.

Hlutfall miðað við 100 sjúklingaár staðfesta klínískra einkenna í efri meltingarvegi voru 0,67 (95% CI 0,57, 0,77) hjá etorícoxíbhópi og 0,97 (95% CI 0,85, 1,10) hjá díklófenakhópi. Hlutfallsleg áhætta 0,69 (95% CI 0,57, 0,83).

Hlutfall staðfesta einkenna í efri meltingarvegi hjá öldruðum sjúklingum var greind og mest áberandi voru færri einkenni hjá sjúklingum ≥ 75 ára (1,35 [95% CI 0,94, 1,87] (etorícoxíð) á móti 2,78 [95% CI 2,14, 3,56] (díklófenak) miðað við 100 sjúklingaár).

Hlutfall staðfesta aukaverkana í neðri meltingarvegi (stórt eða smátt rof í görnum, teppa, eða blæðing) var ekki marktækt meira eða minna milli etorícoxíð og díklófenakhópa.

Lifrar öryggisniðurstöður úr MEDAL rannsókninni:

Etorícoxíð tengdist marktækt lægri tíðni á stöðvun meðferðar vegna lifrartengdra aukaverkana, saman borið við díklófenak. Í sameinuðum gögnum MEDAL rannsóknarinnar hættu 0,3% sjúklingar í etorícoxíðmeðferð og 2,7% sjúklinga í díklófenakmeðferð vegna lifrartengdra aukaverkana. Tíðnin m.v. 100 sjúklingaár var 0,22 fyrir etorícoxíð og 1,84 fyrir díklófenak (p-gildi var <0,001 fyrir etorícoxíð á móti díklófenaki). Þó voru flestar lifrartengdar aukaverkanir í MEDAL rannsókninni ekki alvarlegs eðlis.

Viðbótarniðurstöður um öryggismynstur blóðsega í hjarta og æðakerfi

Í klínískum rannsóknum burtséð frá MEDAL rannsóknunum, voru u.þ.b. 3.100 sjúklingar meðhöndlaðir með ≥ 60 mg dagsskammti af etorícoxíði í 12 vikur eða lengur. Ekki reyndist greinanlegur munur á hlutfalli staðfesta blóðsegatílfella í hjarta og æðakerfi, hjá sjúklingum sem fengu ≥ 60 mg etorícoxíð, lyfleysu eða bólgueyðandi lyf (NSAID) sem ekki eru naproxenlyf. Þó var hlutfall þessara aukaverkana hærra hjá sjúklingum sem fengu etorícoxíð miðað við þá sem fengu 500 mg af naproxeni tvisvar á dag. Mismunur á virkni blóðflagna í tengslum við sum COX-1 hamlandi NSAID lyf annars vegar og sértæka COX-2 hemla hins vegar, getur haft klíníska þýðingu hjá sjúklingum sem eru í hættu á að fá segarek. Valbundnir COX-2 hemlar minnka framleiðslu altækra (og því hugsanlega innþekju) prostacýklína án þess að hafa áhrif á segamyndun blóðflagna. Klínískt mikilvægi þessara niðurstaðna hefur enn ekki verið staðfest.

Viðbótarupplýsingar um öryggismynstur meltingarfæra

Í tveimur 12 vikna tvíblindum speglunarrannsóknum var samanlögð tíðni maga- og skeifugarnarsára marktækt lægri hjá sjúklingum sem fengu etorícoxíð, 120 mg einu sinni á dag, en hjá sjúklingum sem fengu annað hvort naproxen, 500 mg tvisvar sinnum á dag eða íbúprófen, 800 mg þrisvar sinnum á dag. Tíðni sármyndunar var hærra í tengslum við etorícoxíð en lyfleysu.

Rannsókn á nýrnastarfsemi aldraðra

Rannsókn sem var slembiröðuð, tvíblind, með lyfleysu og með tveimur samhliða hópum var framkvæmd til að kanna áhrif 15 daga meðferðar með etorícoxíði (90 mg), celecoxíði (200 mg), naproxeni (500 mg) og lyfleysu á natríumútskilnaði í þvagi, blóðþrýsting og öðrum nýrnabreytum hjá sjúklingum 60 til 85 ára sem voru á 200-mEq/á dag af natríumríku fæði. Í þær 2 vikur sem meðferðin stóð höfðu etorícoxíð, celecoxíð og naproxen svipuð áhrif á útskilnað natríums í þvagi. Allir virku samberarnir sýndu hækkun á slagbilsblóðþrýstingi samanborið við lyfleysu. Hinsvegar sýndi etorícoxíð tölfraðilega marktæka hækkun á 14 degi samanborið við celecoxíð og naproxen (meðalbreyting frá grunnlínu á slagbilsblóðþrýstingi: etorícoxíð 7,7 mmHg, celecoxíð 2,4 mmHg og naproxen 3,6 mmHg).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Etorícoxíð frásogast greiðlega eftir inntöku. Heildaraðgengi (absolute bioavailability) eftir inntöku er u.þ.b. 100%. Hámarksplasmáþéttni (geometric mean $C_{max} = 3,6 \mu\text{g/ml}$) náðist eftir u.þ.b. 1 klukkustund (T_{max}) hjá fullorðnum fastandi einstaklingum, eftir að þeir höfðu fengið 120 mg til inntöku, einu sinni á dag, þar til jafnvægi var náð. $AUC_{0-24\text{klst}}$ var $37,8 \mu\text{g}\cdot\text{klst/ml}$. Lyfjahvörf etorícoxíðs eru línuleg eftir inntöku meðferðarskammta.

Inntaka samhliða máltíð (fituríkri máltíð) hafði engin marktæk áhrif á frásög etorícoxíðs eftir inntöku 120 mg skammts. Áhrif komu fram á frásögshraða sem leiddu til þess að C_{max} lækkaði um 36% og T_{max} jókst um 2 klst. Þessar niðurstöður eru ekki taldar klínískt marktækar. Í klínískum rannsóknum var etorícoxíð gefið án tillits til neyslu fæðu.

Dreifing

Um það bil 92% etorícoxíðs er bundið plasmapróteinum hjá mönnum við þéttni 0,05 til 5 $\mu\text{g/ml}$. Dreifingarrúmmál (V_{dss}) við jafnvægi var u.þ.b. 120 lítrar hjá mönnum.

Etorícoxíð fer yfir fylgju hjá rottum og kaninum og yfir blóð-heilaþröskuld hjá rottum.

Umbrot

Etorícoxíð umbrotnar nánast að fullu, <1% af þeim skammti sem gefinn er skilst út óbreyttur í þvagi. Meginumbrotsleiðin til myndunar 6'-hýdroxýmetyl umbrotsefnisins er hvötuð af CYP ensímum. CYP3A4 virðist taka þátt í umbroti etorícoxíbs *in vivo*. *In vitro* rannsóknir sýna að CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 og CYP2C19 geti einnig hvatað meginumbrotsleiðina, en magnfræðileg áhrif þeirra (quantitative roles) hafa ekki verið rannsökuð *in vivo*.

Fimm umbrotsefni hafa greinst hjá mönnum. Aðalumbrotsefnið er 6'-karboxýlsýruafleiða af etorícoxíbi sem myndast við oxun 6'-hýdroxýmetyl umbrotsefnisins. Þessi meginumbrotsefni hafa ýmist enga virkni eða valda vægri COX-2 hömlun. Ekkert umbrotsefnanna veldur COX-1 hömlun.

Brotthvarf

Eftir að heilbrigðir einstaklingar fengu einn 25 mg skammt af geislamerktu etorícoxíbi í æð, komu 70% geislavirkninnar fram í þvagi og 20% í saur, aðallega sem umbrotsefni. Minna en 2% komu fram á óbreyttu formi.

Brotthvarf etorícoxíbs verður nánast eingöngu eftir umbrot þess og skiljast umbrotsefnin út í þvagi. Jafnvægi í þéttni etorícoxíbs næst innan sjö daga þegar gefin eru 120 mg einu sinni á dag og er uppsöfnunarhlutfallið (accumulation ratio) u.þ.b. 2 en það samsvarar því að helmingunartími sé u.þ.b. 22 klukkustundir. Plasmaúthreinsun er áætluð u.þ.b. 50 ml/mín miðað við 25 mg skammt í æð.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir: Lyfjahvörf hjá öldruðum (65 ára og eldri) eru svipuð og hjá þeim yngri.

Kyn: Lyfjahvörf etorícoxíbs eru sambærileg hjá körlum og konum.

Skert lifrarstarfsemi: Sjúklingar með væga skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh gildi 5-6) sem fengu stakan 60 mg skammt af etorícoxíbi höfðu u.þ.b. 16% hærra AUC meðalgildi en heilbrigðir einstaklingar sem fengu sama skammt. Sjúklingar með miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh gildi 7-9) sem fengu etorícoxíð, 60 mg **annan hvern dag**, höfðu svipað AUC meðalgildi og heilbrigðir einstaklingar sem fengu 60 mg einu sinni á dag; etorícoxíð 30 mg einu sinni á dag hefur ekki verið rannsakað hjá þessum sjúklingahópi. Engar klínískar eða lyfjahvarfafræðilegar upplýsingar eru fyrir hendi um sjúklinga með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh gildi ≥ 10) (sjá kafla 4.2 og 4.3).

Skert nýrnastarfsemi: Enginn marktækur munur var á lyfjahvörfum eins 120 mg skammts af etorícoxíbi hjá heilbrigðum einstaklingum og sjúklingum með miðlungsmikla eða verulega skerðingu á nýrnastarfsemi eða sjúklingum á blóðskilun með nýrnasjúkdóm á lokastigi. Brotthvarf með blóðskilun var hverfandi (blóðskilunarúthreinsun u.þ.b. 50 ml/mín.) (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Börn: Lyfjahvörf etorícoxíbs hjá börnum (<12 ára) hafa ekki verið rannsökuð.

Í rannsókn á lyfjahvörfum (fjöldi=16) sem gerð var hjá unglingum (á aldrinum 12 til 17 ára) voru lyfjahvörf hjá unglingum sem voru 40 til 60 kg að þyngd og fengu etorícoxíð, 60 mg einu sinni á dag, og unglingum sem voru >60 kg að þyngd og fengu etorícoxíð, 90 mg einu sinni á dag, svipuð lyfjahvörfum hjá fullorðnum sem fengu etorícoxíð, 90 mg einu sinni á dag. Öryggi og verkun etorícoxíbs hjá börnum hefur ekki verið staðfest (sjá kafla 4.2).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í forklínískum rannsóknum var sýnt fram á að etorícoxíð hefur ekki eiturvekanir á litninga. Etorícoxíð var ekki krabbameinsvaldandi hjá músum. Rottur fengu lifrarfrumuæxli (hepatocellular adenoma) og skjaldkirtilsfrumuæxli (thyroid follicular cell adenoma) við >2-falda skammta fyrir menn [90 mg], miðað við altæka útsetningu í líkamanum í heild (systemic exposure), þegar þær fengu lyfið daglega í u.þ.b. tvö ár. Lifrarfrumuæxli og skjaldkirtilsfrumuæxli hjá rottum eru talin vera afleiðing sérstakra kerfa rotta tengdum innleiðingu CYP lifrarendíma. Ekki hefur verið sýnt fram á að etorícoxíð innleiði CYP3A ensím í lifur hjá mönnum.

Hjá rottum, jukust eiturvekanir etorícoxíðs á meltingarveg samhliða skömmtum og notkunartíma. Í 14-vikna rannsókn á eiturvekunum olli etorícoxíð meiri sárum í meltingarfærum en sáust hjá mönnum við ráðlagðan meðferðarskammt. Í 53-vikna og 106-vikna rannsóknum á eiturvekunum sáust sár á meltingarvegi sem voru sambærileg við sár hjá mönnum við meðferðarskammt. Hjá hundum komu fram sjúkdómar í nýrum og meltingarfærum þegar þeir voru útsettir fyrir stórum skömmtum.

Etorícoxíð hafði ekki vansköpunarmyndandi áhrif í rannsóknum á eitúráhrifum á æxlun hjá rottum við 15 mg/kg/dag (þetta samsvarar um 1,5-földum daglegum meðferðarskammti hjá mönnum [90 mg]). Hjá kanínum sást meðferðartengd aukning á smávægilegum vansköpunum í hjarta og æðakerfi við lægri útsetningu en næst við 90 mg dagsskammti fyrir menn. Engar meðferðartengdar ytri vanskapanir eða beinagrindarvanskapanir sáust hinsvegar. Hjá rottum og kanínum var skammtatengd aukning í okfrumumissi fyrir festingu í legi, við skammta sem samsvara eða eru stærrí en 1,5-faldur dagsskammtur manna (sjá kafla 4.3 og 4.6).

Etorícoxíð skilst út í spenamjólk hjá rottum og varð styrkur þess u.þ.b. tvöfaldur styrks þess í plasma. Líkamsþungi unga sem fengu spenamjólk úr rottum sem fengu etorícoxíð var minni en við eðlilegar aðstæður.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Kjarni:

Kalsíumhýdrógenfosfat (vatnsfrítt)
Natríumkroskarmellósi
Magnesíumsterat
Örkristallaður sellulósi

Töfluhúð:

Carnaubavax
Laktósaeinhýdrat
Hýprómellósi
Títantvíoxíð (E171)
Tríacetín
30, 60 og 120 mg töflurnar innihalda einnig indígótín (E132) og gult járnóxíð (E172).

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Glös: Geymið ílátíð vel lokað til varnar gegn raka.

Þynnupakkningar: Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

30 mg

Ál/álþynnupakkningar í öskjum sem innihalda 2, 7, 14, 20, 28, 49 töflur eða fjölpakkning sem inniheldur 98 (2 pakka með 49) töflur.

60 mg

Ál/álþynnupakkningar í öskjum sem innihalda 2, 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 98, 100 töflur eða fjölpakkning sem inniheldur 98 (2 pakka með 49) töflur.

90 mg

Ál/álþynnupakkningar í öskjum sem innihalda 2, 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 98, 100 töflur eða fjölpakkning sem inniheldur 98 (2 pakka með 49) töflur.

120 mg

Ál/álþynnupakkningar í öskjum sem innihalda 2, 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 100 töflur eða fjölpakkning sem inniheldur 98 (2 pakka með 49) töflur.

60, 90 og 120 mg

Ál/álþynnupakkningar (stakir skammtar) í 5, 50 eða 100 taflna pakkningum.

Hvít, kringlótt HDPE glös með hvítu pólýprópýlen loki, sem innihalda 30 töflur og tvo poka með 1 grammi af þerriefni eða 90 töflur og einn poki með 1 grammi af þerriefni.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

N.V. Organon,
Kloosterstraat 6,
5349 AB Oss,
Holland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Arcoxia filmuhúðuð tafla 30 mg	IS/1/06/050/01
Arcoxia filmuhúðuð tafla 60 mg	IS/1/02/025/01
Arcoxia filmuhúðuð tafla 90 mg	IS/1/02/025/02
Arcoxia filmuhúðuð tafla 120 mg	IS/1/02/025/03

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 27. júní 2002.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 24. ágúst 2007.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

5. febrúar 2024.