

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Etoricoxib Krka 30 mg filmuhúðaðar töflur.
Etoricoxib Krka 60 mg filmuhúðaðar töflur.
Etoricoxib Krka 90 mg filmuhúðaðar töflur.
Etoricoxib Krka 120 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

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

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Etoricoxib Krka 30 mg filmuhúðaðar töflur: hvítar eða nánast hvítar, kringlóttar (þvermál: 6 mm), lítillaga tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur með skábrúnum.
Etoricoxib Krka 60 mg filmuhúðaðar töflur: lítillaga brúngular, kringlóttar (þvermál: 8 mm), tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur með skábrúnum, ígreypstar með „60“ á annarri hlið töflunnar.
Etoricoxib Krka 90 mg filmuhúðaðar töflur: bleikar, kringlóttar (þvermál: 9 mm), tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur með skábrúnum, ígreypstar með „90“ á annarri hlið töflunnar.
Etoricoxib Krka 120 mg filmuhúðaðar töflur: rauðbrúnar, kringlóttar (þvermál: 10 mm), lítillaga tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur með skábrúnum, með deiliskoru á annarri hlið töflunnar. Skoran í töflunni er ekki ætluð til þess að brjóta hana.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Etoricoxib Krka er ætlað fullorðnum og unglingum, 16 ára og eldri, til meðferðar við einkennum slitgigtar (osteoarthritis), iktsýki (rheumatoid arthritis), hrygggiktur og við verkjum og bólgueinkennum tengdum bráðri þvagsýrugigt (gouty arthritis).

Etoricoxib Krka er ætlað fullorðnum og unglingum, 16 ára og eldri, til skammtíma meðferðar við miðlungi miklum verkjum í tengslum við tannaðgerðir.

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

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Þar sem hætta á hjarta- og æðasjúkdómum við notkun etoricoxibs getur aukist með stærri skammti og aukinni meðferðarlengd, skal nota minnsta, virka dagskammt í eins skamman tíma og mögulegt er. Endurmeta skal þörf sjúklingsins fyrir einkennabundna 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 áhrif meðferðar á einkenni eru ófullnægjandi, getur verið að aukning skammts í 60 mg einu sinni á dag geti aukið verkun. 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 áhrif meðferðar á einkenni eru ófullnægjandi, getur verið að aukning skammts í 90 mg einu sinni á dag geti aukið verkun. Þegar sjúklingurinn er orðinn klínískt stöðugur getur verið viðeigandi að minnka skammtinn í 60 mg einu sinni á dag. Ef ábati sjúklingsins af meðferðinni eykst ekki skal íhuga aðra meðferðarkosti.

Hrygggigt

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

Bráðir verkir

Þegar um er að ræða bráða verki á einungis að nota etoricoxib á meðan bráð einkenni eru til staðar.

Bráð þvagsýrugigt

Ráðlagður skammtur er 120 mg einu sinni á dag. Í klínískum rannsóknum á bráðri þvagsýrugigt var etoricoxib 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 Etoricoxib Krka eftir aðgerð á meðan á 3 daga meðferðartíma stendur.

Stærri skammtar en þeir sem ráðlagðir eru fyrir tiltekna ábendingu hafa annaðhvort ekki sýnt aukna verkun eða hafa ekki verið rannsakaðir. Þar af leiðandi:

Skammturinn fyrir slitgigt skal ekki vera stærri en 60 mg á dag.

Skammturinn fyrir iktsýki og hrygggigt skal ekki vera stærri en 90 mg á dag.

Skammturinn fyrir bráða þvagsýrugigt skal ekki vera stærri en 120 mg á dag, takmarkaður við að hámarki 8 daga meðferð.

Skammturinn við bráðum verkjum eftir tannaðgerð skal ekki vera stærri en 90 mg á dag, takmarkaður við að hámarki 3 daga.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki þarf að aðlaga skammt fyrir aldraða sjúklinga. Eins og við á um önnur lyf skal þó gæta varúðar hjá öldruðum sjúklingum (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Hjá sjúklingum með væga skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh gildi 5-6) skal ekki gefa stærri skammt en 60 mg einu sinni á dag, óháð ábendingu. Hjá sjúklingum með miðlungi mikla skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh gildi 7-9) skal ekki gefa stærri skammt en 30 mg einu sinni á dag, óháð ábendingu.

Klínísk reynsla er takmörkuð, sérstaklega hjá sjúklingum með miðlungi mikla 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 því á ekki að nota lyfið hjá þeim sjúklingum (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2).

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammt hjá sjúklingum með kreatínín úthreinsun ≥ 30 ml/mín. (sjá kafla 5.2). Ekki

má nota etoricoxib hjá sjúklingum með kreatínín úthreinsun <30 ml/mín. (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Börn

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

Lyfjagjöf

Etoricoxib Krka er ætlað til inntöku og má taka inn með eða án fæðu. Áhrifin geta komið fyrir fram þegar Etoricoxib Krka er tekið án matar. Þetta skal hafa í huga þegar þörf er á hraðri hjöðnun einkenna.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Virkur sárasjúkdómur í meltingarvegi eða virk blæðing í meltingarvegi.
- Sjúklingar sem hafa, eftir inntöku acetylsalicylsýru 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 mg/l eða Child Pugh gildi ≥10).
- Áætluð kreatínín úthreinsun <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 mmHg og blóðþrýstingi hefur ekki verið nægilega vel stjórnað.
- Staðfest blóðþurrð í hjarta (ischemic heart disease), slagæðarsjúkdómur í útæðum og/eða heilablóðfall (cerebrovascular disease).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Áhrif á meltingarfæri

Aukaverkanir í efri hluta meltingarvegjar [rof, sár eða blæðingar], sumar banvænar, hafa komið fram hjá sjúklingum á meðferð með etoricoxibi.

Gæta skal varúðar við meðhöndlun sjúklinga sem eru í mestri hættu á aukaverkunum í meltingarvegi af völdum bólgueyðandi lyfja (NSAID): aldraðir, sjúklingar sem nota samhliða önnur bólgueyðandi lyf eða acetylsalicylsýru eða sjúklingar með sögu um meltingarfærasjúkdóm, s.s. sár eða blæðingu í meltingarvegi.

Frekari hætta er á aukaverkunum í meltingarvegi (sáramyndun í meltingarvegi eða aðrar aukaverkanir í meltingarvegi) þegar etoricoxib er notað samhliða acetylsalicylsýru (jafnvel í litlum skömmtum). Í langtíma klínískum rannsóknum hefur ekki verið sýnt fram á marktækan mun hvað varðar aukaverkanir á meltingarveg við notkun sérhæfðra COX-2 hemla og acetylsalicylsýru annars vegar og bólgueyðandi gigtarlyfja (NSAID) og acetylsalicylsýru hins vegar (sjá kafla 5.1).

Áhrif á hjarta og æðakerfi

Klínískar rannsóknir benda til þess að allir sértækir COX-2 hemlar geti tengst hættu á segareki (thrombotic events) (sérstaklega hjartadrep (myocardial infarction (MI)) og slagi (stroke)), samanbórið við lyfleysu og bólgueyðandi lyf (NSAID). Þar sem hætta á hjarta- og æðasjúkdómum við notkun etoricoxibs getur aukist með skammtastærð og lengd meðferðar, skal nota minnsta virka dagskammt í eins skamman tíma og mögulegt er. Endurmeta skal þörf sjúklingsins fyrir verkjastillingu og svörun meðferðar reglulega, einkum hjá sjúklingum með slitgigt (sjá kafla 4.2, 4.3, 4.8 og 5.1).

Sjúklinga með verulega áhættuþætti fyrir hjarta- og æðasjúkdómum (t.d. háþrýstingur, blóðfituaukning, sykursýki, reykingar) skal aðeins meðhöndla með etoricoxibi eftir vandlega íhugun (sjá kafla 5.1).

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

Áhrif á nýru

Prostaglandín í nýrum geta gengt mikilvægu hlutverki í að viðhalda blóðflæði um nýru, þegar um minnkað blóðflæði er að ræða. Etoricoxib getur dregið úr myndun prostaglandína og með því minnkað blóðflæði um nýru enn frekar og þannig valdið skerðingu á nýrnastarfsemi. Þeir sem eiga þetta mest á hættu eru sjúklingar sem fyrir eru með verulega skerta nýrnastarfsemi, sjúklingar með vanmeðhöndlaða hjartabilun og sjúklingar með skorpulifur. Íhuga skal eftirlit með nýrnastarfsemi hjá þessum sjúklingum.

Vökvasöfnun, bjúgur og háþrýstingur

Eins og við á um önnur lyf sem koma í veg fyrir myndun prostaglandína, hafa vökvasöfnun, bjúgur og háþrýstingur sést hjá sjúklingum á meðferð með etoricoxibi. Öll bólgueyðandi gígtarlyf (NSAID), að meðtöldu etoricoxibi, geta tengst nýjum tilvikum um hjartabilun eða endurtekinni hjartabilun. Sjá upplýsingar um skammtaháða svörun við etoricoxibi í kafla 5.1. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með sögu um hjartabilun, truflun á starfsemi vinstri slegils eða háan blóðþrýsting og einnig hjá sjúklingum sem eru með fyrirbyggjandi bjúg af öðrum ástæðum. Ef klínísk einkenni benda til versnandi sjúkdómsástands hjá þessum sjúklingum skal gera viðeigandi ráðstafanir, þ.á.m. hætta meðferð með etoricoxibi.

Tengja má notkun etoricoxibs við fleiri og alvarlegri tilvik háþrýstings en notkun sumra annarra bólgueyðandi lyfja (NSAIDs) og annarra sértæka COX-2 hemla, sérstaklega við stærri skammta. Því þarf að ná stjórn á háþrýstingi áður en meðferð með etoricoxibi er hafin (sjá kafla 4.3) og fylgjast skal sérstaklega með blóðþrýstingi á meðan á meðferð með etoricoxibi stendur. Mæla skal blóðþrýsting innan tveggja vikna eftir að meðferð er hafin og reglulega eftir það. Ef blóðþrýstingur hækkar verulega skal íhuga önnur meðferðarúrræði.

Natríum

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

Áhrif á lifur

Tilkynnt hefur verið um aukningu á alanínamínó-transferasa (ALAT) og/eða aspartatamínó-transferasa (ASAT) (u.þ.b. þreföld eðlileg efri mörk eða meira) hjá u.þ.b. 1% sjúklinga sem fengu 30, 60 eða 90 mg af etoricoxibi einu sinni á dag, í allt að 1 ár, í klínískum rannsóknum.

Fylgjast skal með öllum sjúklingum sem hafa einkenni sem benda til truflunar 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 meðferð með etoricoxibi.

Almennt

Ef starfsemi einhverra fyrrgreindra líffæra versnar hjá sjúklingum á meðan á meðferð stendur skal gera viðeigandi ráðstafanir og íhuga hvort hætta skuli meðferð með etoricoxibi. Hafa skal viðeigandi læknisfræðilegt eftirlit með öldruðum og sjúklingum með truflun á nýrna-, lifrar- eða hjartastarfsemi þegar þeir eru á meðferð með etoricoxibi.

Gæta skal varúðar þegar meðferð með etoricoxibi er hafin hjá sjúklingum með vessaþurrð. Ráðlagt er

að ná eðlilegu vökvajafnvægi hjá sjúklingunum áður en meðferð með etoricoxibi er hafin.

Eftir markaðssetningu hafa örsjaldan komið fram alvarleg ofnæmisviðbrögð í húð, í sumum tilvikum banvæn, þ.á.m. skinnflagningsbólga, Stevens-Johnsons heilkenni og eitrunardreplos húðþekju í tengslum við notkun NSAID lyfja og sumra sértækra COX-2 hemla (sjá kafla 4.8). Svo virðist sem sjúklingar eigi þessar aukaverkanir mest á hættu í byrjun meðferðar, þar sem flest tilvik koma fram á fyrsta mánuði meðferðar. Alvarleg ofnæmisviðbrögð (s.s. bráðaofnæmi og ofsabjúgur) verið skráð hjá sjúklingum sem nota etoricoxib (sjá kafla 4.8). Hjá sjúklingum með 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 etoricoxibs við fyrstu einkenni húðútbrotar ef fram koma sár í slímhúð eða við önnur einkenni ofnæmisviðbragða.

Etoricoxib getur dulið sóttthita og önnur einkenni bólgu.

Gæta skal varúðar við samhliða notkun etoricoxibs og warfarins eða annarra segavarnarlyfja (sjá kafla 4.5).

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

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyfhrifamiliverkanir

Segavarnarlyf til inntöku: Hjá sjúklingum á stöðugri, langvarandi meðferð með warfarini varð 13% lenging á prótrombín tíma (International Normalized Ratio, INR) í tengslum við daglega gjöf 120 mg af etoricoxibi. Því skal hafa náið eftirlit með prótrombín tíma (INR) hjá sjúklingum sem nota segavarnarlyf, sérstaklega á fyrstu dögnum eftir að meðferð með etoricoxibi er hafin eða ef breyting er gerð á skammtastærð etoricoxibs (sjá kafla 4.4).

Þvagræsilyf, ACE-hemlar og angíótensín-II blokkar: Bólguþýðandi verkjalyf (NSAID) geta dregið úr verkun þvagræsilyfja og annarra blóðþrýstingslækkandi lyfja. Hjá sumum sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (t.d. sjúklingar með vessaþurrð eða aldraðir sjúklingar með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi) getur samhliðagjöf ACE-hemils eða angíótensín-II blokka og lyfja sem hamla cýclóoxýgenasa 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 etoricoxib samhliða ACE-hemlum eða angíótensín-II blokkum. Því skal gæta varúðar þegar þessi lyf eru gefin samhliða, sérstaklega hjá öldruðum sjúklingum. Sjúklingar skulu drekka nægilegan vökva og íhuga skal eftirlit á nýrnastarfsemi eftir að samhliða meðferð er hafin og svo reglulega eftir það.

Acetylsalicylsýra: 120 mg af etoricoxibi einu sinni á dag höfðu engin áhrif á verkun acetylsalicylsýru (81 mg daglega) á blóðflögur við jafnvægi, hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Etoricoxib má nota samhliða acetylsalicylsýru í skömmtum sem notaðir eru fyrirbyggjandi við hjarta- og æðasjúkdómum (litlir skammtar af acetylsalicylsýru). Hins vegar getur meðferð með litlum skömmtum af acetylsalicylsýru samhliða etoricoxibi leitt til aukinnar tíðni sára í meltingarvegi og annarra aukaverkana samanborið við þegar etoricoxib er gefið eitt sér. Ekki er mælt með að etoricoxib sé gefið samhliða stærri skömmtum af acetylsalicylsýru en þeim sem notaðir eru fyrirbyggjandi við hjarta- og æðasjúkdómum, sem og samhliða öðrum bólguþýðandi verkjalyfjum (NSAID) (sjá kafla 5.1 og 4.4).

Ciclosporin og tacrolimus: Þrátt fyrir að milliverkun við etoricoxib hafi ekki verið rannsökuð, gæti samhliðagjöf ciclosporins eða tacrolimus ásamt bólguþýðandi verkjalyfjum (NSAID) aukið eiturvekun ciclosporins og tacrolimus á nýru. Hafa skal eftirlit með nýrnastarfsemi þegar etoricoxib er gefið samhliða öðru hvoru þessara lyfja.

Milliverkanir sem hafa áhrif á lyfjahvörf

Áhrif etoricoxibs á lyfjahvörf annarra lyfja

Lithium: Bólguæyðandi gigtarlyf (NSAID) minnka útskilnað lithiums um nýru og auka þar af leiðandi styrk lithiums í plasma. Ef þörf krefur, skal fylgjast sérstaklega með styrk lithiums í blóði og aðlaga skammt lithiums á meðan lyfin eru gefin samhliða og þegar hætt er að nota bólguæyðandi gigtarlyfið.

Methotrexat: Tvær rannsóknir voru gerðar á áhrifum 60, 90 og 120 mg af etoricoxibi einu sinni á dag í sjö daga hjá sjúklingum sem fengu 7,5 til 20 mg af methotrexati einu sinni í viku vegna iktsýki. 60 og 90 mg af etoricoxibi höfðu engin áhrif á plasmabéttni methotrexats eða úthreinsun þess um nýru (renal clearance). Í annarri rannsókninni höfðu 120 mg af etoricoxibi engin áhrif en í hinn rannsókninni jókst plasmabéttni methotrexats um 28% og úthreinsun methotrexats um nýru minnkaði um 13% þegar gefin voru 120 mg af etoricoxibi. Viðeigandi eftirlit með eiturverkun tengdri methotrexati er ráðlagt þegar etoricoxib er gefið samhliða methotrexati.

Getnaðarvarnarlyf til inntöku: Við samhliðagjöf 60 mg af etoricoxibi og getnaðarvarnartaflna sem innihalda 35 míkrogrömm af ethinylestradioli (EE) og 0,5 til 1 mg af noretindroni í 21 dag, jókst $AUC_{0-24 \text{ klst.}}$ ethinylestradiols við jafnvægi um 37%. Þegar 120 mg af etoricoxibi voru gefin með sömu getnaðarvarnartöflum, annaðhvort samtímis eða með 12 klst. millibili, jókst $AUC_{0-24 \text{ klst.}}$ ethinylestradiols við jafnvægi um 50 til 60%. Þessa aukningu á blóðþéttni ethinylestradiols skal hafa í huga þegar getnaðarvarnartöflur eru valdar til notkunar samhliða etoricoxibi. Aukning á útsetningu ethinylestradiols getur aukið tilvik aukaverkana tengdum notkun getnaðarvarnartafla (t.d. segarek í æðum hjá konum í áhættuhópi).

Uppbótarmeðferð með hormónum (HRT): Þegar 120 mg af etoricoxibi voru gefin samhliða uppbótarmeðferð með hormónum sem samanstóð af blönduðum estrógenum (conjugated estrogens) (0,625 mg af PREMARIN) í 28 daga, jókst $AUC_{0-24 \text{ klst.}}$ óblandaðra estrógena við jafnvægi um 41 %, equilins um 76% og 17-β-estradiols um 22%. Verkun ráðlagðra langtímaskammta (chronic doses) af etoricoxibi (30, 60 og 90 mg) hefur ekki verið rannsökuð. Verkun 120 mg af etoricoxibi á útsetningu ($AUC_{0-24 \text{ klst.}}$) þessara estrógenþátta PREMARIN var helmingi minni en sást þegar PREMARIN var gefið eitt sér og skammturinn var aukinn úr 0,625 mg í 1,25 mg. Klínískt mikilvægi þessarar aukningar er ekki þekkt og stærri skammtar af PREMARIN samhliða notkun etoricoxibs voru ekki rannsakaðir. Við val á hormónameðferð eftir tíðarhvörf samhliða notkun etoricoxibs, skal hafa í huga þessa aukningu á estrógenmagni þar sem aukning á útsetningu estrógens gæti aukið hættu á aukaverkunum tengdum hormónameðferðinni.

Prednison/prednisolon: Í rannsóknum á milliverkunum lyfja hafði etoricoxib ekki klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf prednisons/prednisolons.

Digoxin: Þegar 120 mg af etoricoxibi voru gefin heilbrigðum sjálfboðaliðum, daglega í 10 daga, hafði það hvorki áhrif á plasmabéttni digoxins, $AUC_{0-24 \text{ klst.}}$ við jafnvægi, né útskilnað þess um nýru. Hámarksblóðþéttni digoxins, C_{max} , jókst (u.þ.b. 33%). Þessi aukning skiptir yfirleitt ekki máli fyrir flesta sjúklinga. Hins vegar skal hafa eftirlit með sjúklingum sem eru í mikilli hættu á að fá digoxineitrun þegar etoricoxib og digoxin eru gefin samhliða.

Áhrif etoricoxibs á lyf sem umbrotin eru fyrir tilstilli súlfótransferasa

Etoricoxib er hemill á virkni súlfótransferasa hjá mönnum, einkum SULT1E1, og hefur reynst auka þéttni ethinylestradiols í sermi. Þar sem þekking á áhrifum margþættra (multiple) súlfótransferasa er takmörkuð, og enn er verið að rannsaka klínísk áhrif á mörg lyf, skal gæta varúðar þegar etoricoxib er gefið samhliða öðrum lyfjum sem aðallega eru umbrotin fyrir tilstilli súlfótransferasa hjá mönnum (t.d. salbutamol til inntöku og minoxidil).

Áhrif etoricoxibs á lyf sem umbrotin eru fyrir tilstilli CYP ísóensíma

Samkvæmt niðurstöðum *in vitro* rannsókna er ekki gert ráð fyrir að etoricoxib hamli cytochrom P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eða 3A4. Í rannsókn á heilbrigðum sjálfboðaliðum hafði dagleg

gjöf 120 mg af etoricoxibi ekki áhrif á CYP3A4 virkni í lifur, metið með erythromycin öndunarprófi.

Áhrif annarra lyfja á lyfjahvörf etoricoxibs

Aðalumbrotsleið etoricoxibs er háð CYP ensínum. CYP3A4 virðist taka þátt í umbroti etoricoxibs *in vivo*. *In vitro* rannsóknir benda til að CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 og CYP2C19 geti einnig hvatað aðalumbrotsleiðina en magnfræðileg áhrif þeirra (quantitative roles) hafa ekki verið rannsökuð *in vivo*.

Ketoconazol: Þegar 400 mg af ketoconazoli, 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 etoricoxibi (43% aukning á AUC).

Voriconazol og miconazol: Samtímisgjöf annaðhvort voriconazols til inntöku eða útvortis notkun miconazol hlaups sem ætlað er til inntöku, sem eru öflugir CYP3A4 hemlar, ásamt etoricoxibi olli lítillægri aukningu á útsetningu fyrir etoricoxibi en þetta er ekki talið hafa klíníska þýðingu, byggt á birtum gögnum.

Rifampicin: Samtímisgjöf etoricoxibs og rifampicins, sem er öflugur virkir á CYP ensím, olli 65% minnkun á plasmabéttni etoricoxibs. Þessi milliverkun getur valdið endurkomu einkenna þegar etoricoxib er gefið samtímis rifampicini. Þó þessar upplýsingar gefi til kynna að auka eigi skammtinn, er það ekki ráðlagt þar sem skammtar af etoricoxibi umfram þá sem gefnir eru upp fyrir hverja ábendingu hafa ekki verið rannsakaðir samtímis notkun rifampicins (sjá kafla 4.2).

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

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar klínískar upplýsingar um notkun etoricoxibs á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvefðun á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg hættu á meðgöngu hjá mönnum er ekki þekkt. Eins og við á um önnur lyf sem hamla myndun prostaglandína, getur etoricoxib dregið úr samdrætti legs í fæðingu og valdið ótímabærri lokun á slagæðarás (ductus arteriosus) á síðasta þriðjungi meðgöngu. Ekki má nota etoricoxib á meðgöngu (sjá kafla 4.3). Verði kona barnshafandi á meðan á meðferð stendur verður að hætta notkun etoricoxibs.

Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort etoricoxib skilst út í brjóstamjólk kvenna. Etoricoxib skilst út í mjólk hjá rottum. Konur á meðferð með etoricoxibi mega ekki að hafa barn á brjósti (sjá kafla 4.3 og 5.3).

Frjósemi

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

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Sjúklingar sem finna fyrir svima, sundli eða syfju á meðan á meðferð með etoricoxibi stendur eiga að forðast akstur og stjórnun véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisupplýsingum

Öryggi etoricoxibs var metið í klínískum rannsóknum á 9.295 einstaklingum, þ.m.t. 6.757 sjúklingum

með slitgigt, iktsýki, langvarandi verki í mjóbaki eða hrygggigt (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 hvort sem þeir voru með slitgigt eða iktsýki og voru meðhöndlaðir í eitt ár eða lengur með etoricoxibi.

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

Í rannsókn á öryggisáhrifum á hjarta og æðakerfi, þar sem sameinaðar voru niðurstöður þriggja samanburðarrannsókna með virkum samanburði, voru alls 17.412 sjúklingar með slitgigt eða iktsýki sem meðhöndlaðir voru með etoricoxibi í a.m.k. 18 mánuði. Niðurstöður varðandi öryggi sem fram komu við þennan samanburð eru nánar tilgreindar í kafla 5.1.

Í klínískum rannsóknum á bráðum verkjum eftir tannaðgerð, sem tóku til 614 sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með etoricoxibi (90 mg eða 120 mg), voru aukaverkanir almennt svipaðar þeim aukaverkunum sem tilkynnt var um til samans í rannsóknum á slitgigt, iktsýki og langvinnum verkjum í mjóbaki.

Tafla yfir aukaverkanir

Tilkynnt var um eftirfarandi aukaverkanir með tíðni umfram lyfleysu í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með slitgigt, iktsýki, langvarandi verki í mjóbaki eða hrygggigt, sem fengu etoricoxib 30 mg, 60 mg eða 90 mg að ráðlögðum skammti í allt að 12 vikur; í MEDAL rannsókninni í allt að 3½ ár; í skammtíma rannsóknum á bráðum verkjum í allt að 7 daga; eða eftir markaðssetningu (sjá töflu 1):

Tafla 1:

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkanir	Tíðniflokkun*
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	tannholubeinbólga (aveolar osteitis)	Algengar
	maga- og garnabólga, sýking í efri hluta öndunarvegjar, þvagrásarsýking	Sjaldgæfar
Blóð og eitlar	blóðleysi (aðallega tengt blæðingu í meltingarvegi), hvítfrumnafæð, blóðflagnafæð	Sjaldgæfar
Ónæmiskerfi	ofnæmisviðbrögð [†] ^B	Sjaldgæfar
	ofnæmisbjúgur/bráðafnæmis-/bráðafnæmislik 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
	truflun á bragðskyni, svefnleysi, náladofi/húðskynstruflanir (paraesthesia/hypaesthesia), svefnhöfgi	Sjaldgæfar
Augu	þokusýn, tárubólga	Sjaldgæfar
Eyru og vöndurhús	eyrnasúð, svimi	Sjaldgæfar
Hjarta	hjartsláttarónot, hjartsláttaróregla [†]	Algengar
	gáttatif, hraðtaktur [†] , blóðríkishjartabilun, ósértækar breytingar á hjartalínuriti,	Sjaldgæfar

	hjartaöng [‡] , hjartadrep [§]	
Æðar	háþrýstingur	Algengar
	andlitsroði, heilaáfall [§] , skammvinnt blóðþurrðarkast í heila, háþrýstingskreppa [‡] , 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
	uppbemba, breyting á hægðavenjum, munnþurrkur; maga- og skeifugarnarsár, sár í meltingarvegi, þ.m.t. rof og blæðingar; heilkenni ristilertingar, brisbólga [‡]	Sjaldgæfar
Lifur og gall	hækkun á ALT, hækkun á AST	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 afmörkuðu svæði [‡]	Mjög sjaldgæfar [‡]
Stoðkerfi og bandvefur	vöðvakrampi, verkir/stirðleiki í stoðkerfi	Sjaldgæfar
Nýru og þvagsfæri	prótínmiga, aukin sermispéttni kreatíníns, nýrnabilun/skert nýrnastarfsemi [‡] (sjá kafla 4.4)	Sjaldgæfar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	þreyta/máttleysi, flensulík einkenni	Algengar
	brjóstverkur	Sjaldgæfar
Rannsóknaniðurstöður	aukið þvagefni í blóði, aukinn kreatínínfosfókínasi, aukin blóðþéttni kalíums, aukin þvagsýra	Sjaldgæfar
	natríumlækkun í blóði	Mjög sjaldgæfar

*Tíðniflokkun: Skilgreint fyrir hverja aukaverkun samkvæmt þeirri tíðni sem tilkynnt var um í gagnagrunni yfir klínískar rannsóknir: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$).

[‡] Þessi aukaverkun kom í ljós við eftirlit með aukaverkunum eftir markaðssetningu. Tilkynnt tíðni hennar var áætluð byggt á hæstu tíðni sem sást í heildarsamantekt upplýsinga úr klínískum rannsóknum, eftir ábendingu og samþykktum skammti.

[†] Tíðniflokkurinn „mjög sjaldgæfar“ var skilgreindur skv. leiðbeiningum í Samantekt á eiginleikum lyfsins (SmPC) (endurskoðuð 2. sept. 2009) byggt á áætluðum efri mörkum (upper bound) 95% öryggismarkanna fyrir 0 atburði með tilliti til fjölda þátttakenda sem fengu meðferð með etoricoxibi í greiningu heildarupplýsinga úr III. stigs rannsókninni, eftir skammti og ábendingu (n=15.470).

[§] Ofnæmisviðbrögð fela í sér hugtökin „ofnæmi“, „lyfjaofnæmi“, „lyfjaofurnæmi“, „ofurnæmi“, „ofurnæmi sem ekki er nánar skilgreint“, „ofnæmisviðbrögð“ og „ósértækt ofnæmi“.

[§] Byggt á greiningu úr langtíma klínískum rannsóknum með samanburði við lyfleysu og virkt efni, hafa sértækir COX-2 hemlar verið tengdir aukinni hættu á alvarlegum tilvikum segareks í slagæðum,

þ.m.t. hjartadrepi og slagi. Byggt á fyrirliggjandi gögnum er ólíklegt að aukning algildrar hættu á slíkum tilvikum verði meiri en 1% á ári.

Tilkynnt hefur verið um eftirtaldar alvarlegar aukaverkanir í tengslum við notkun bólgueyðandi verkjalyfja (NSAID) og ekki er hægt að útiloka þær í tengslum við notkun etoricoxibs: eiturverkun á nýru, þ.m.t. millivefsnýrnabólga og 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 til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmtnun

Einkenni

Í klínískum rannsóknum komu engar marktækar eiturverkanir fram, hvorki þegar gefnir voru allt að 500 mg stakir skammtar af etoricoxibi né þegar gefnir voru endurteknir skammtar allt að 150 mg/dag í 21 dag. Tilkynnt hefur verið um tilvik bráðrar ofskömmtnunar etoricoxibs, þó ekki hafi verið tilkynnt um aukaverkanir í meirihluta þessara tilfella. Algengustu aukaverkanir reyndust í samræmi við öryggisáhrif etoricoxibs (t.d. áhrif á meltingarfæri, hjarta og nýru).

Meðferð

Við ofskömmtnun 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 þörf krefur.

Ekki er hægt að fjarlægja etoricoxib með blóðskilun; ekki er vitað hvort hægt er að fjarlægja etoricoxib með kviðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Bólgueyðandi lyf og gigtarlyf, ekki sterar, coxib
ATC-flokkur: M01AH05

Verkunarháttur

Etoricoxib er sértækur cýklóoxýgenasa-2 hemill (COX-2), til inntöku í ráðlögðum skömmtnum.

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

Cýklóoxýgenasi er ábyrgur fyrir 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 forstig bólgu hvetji myndun á og er talið sjá að stærstum hluta um nýmyndun prostanóíða sem miðla verkjum, bólgu og hita. COX-2 á einnig þátt í egglosi, hreiðrun frjógvaðs eggs og lokun slagæðarásar (ductus arteriosus), stjórnun á nýrnastarfsemi og ýmsum hlutverkum miðtaugakerfisins (hita, skynjun verkja og skilvitlegu hlutverki). Það er einnig mögulegt að það gegni hlutverki við að græða sár í meltingarvegi. COX-2 hefur fundist í vefjum umhverfis magasár í mönnum en hlutverk þess við að græða sárin er ekki þekkt.

Klínísk verkun og öryggi

Verkun

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

Hjá sjúklingum með iktsýki bar etoricoxib, 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, sýndu bæði etoricoxib 60 mg einu sinni á dag og 90 mg einu sinni á dag meiri verkun en lyfleysa. 90 mg skammturinn gaf betri árangur en 60 mg skammturinn, byggt á mati sjúklings á verkjum (Patient Global Assessment of Pain (0-100 mm sjónrænn mælikvarði)), árangurinn batnaði að meðaltali um -2,71 mm (95% CI: -4,98 mm, -0,45 mm).

Hjá sjúklingum sem fengu bráð þvagsýrugigtarköst dró etoricoxib, 120 mg einu sinni á dag yfir átta daga meðferðartímabil, úr miðlungi miklum til mjög miklum verkjum og bólgu á sambærilegan hátt og 50 mg af indomethacini þrisvar á dag. Verkjastilling sást jafnvel innan fjögurra klukkustunda eftir að meðferð var hafin.

Sjúklingar með hrygggigt (ankylosing spondylitis) sem fengu 90 mg af etoricoxibi einu sinni á dag fengu marktæka bót á verkjum í hrygg, bólgu, stífni og hreyfigetu. Klínískur ávinningur af etoricoxibi sást strax á öðrum degi eftir að meðferð var hafin og hélst hann allan 52 vikna meðferðartímann. Í annari rannsókn á 60 mg skammti samanborið við 90 mg skammt gáfu etoricoxib 60 mg daglega og 90 mg daglega svipaða verkun og 1.000 mg af naproxeni daglega. Á meðal sjúklinga með ófullnægjandi svörun við 60 mg daglega í 6 vikur gaf aukning skammts í 90 mg daglega betri árangur m.t.t. verks í hrygg á verkjastigskvarða (spinal pain intensity score) (0-100 mm sjónrænn mælikvarði) samanborið við áframhaldandi meðferð með 60 mg dagskammti, árangurinn batnaði að meðaltali um -2,70 mm (95% CI: -4,88 mm, -0,52 mm).

Í klínískri rannsókn á mati á verkjum eftir tannaðgerð voru gefin 90 mg af etoricoxibi, einu sinni á dag í allt að þrjá daga. Í undirhópi sjúklinga með miðlungi mikla verki í upphafi rannsóknar höfðu 90 mg af etoricoxibi svipuð verkjastillingu áhrif og 600 mg af ibuprofeni (16,11 m.v. 16,39; $p=0,722$) og meiri verkjastillingu áhrif en paracetamol/codein 600 mg/60 mg (11,00; $p<0,001$) og lyfleysa (6,84; $p<0,001$); mat miðaðist við algera verkjastillingu fyrstu 6 klst. Hlutfall sjúklinga sem greindi frá notkun neyðarlyfs (rescue medication), innan fyrstu 24 klst. sem lyfið var gefið, var 40,8% í hópnum sem fékk 90 mg af etoricoxibi, 25,5% í hópnum sem fékk 600 mg af ibuprofeni á 6 klst. fresti og 46,7% í hópnum sem fékk 600 mg/60 mg af paracetamoli/codeini á 6 klst. fresti, samanborið við 76,2% í hópnum sem fékk lyfleysu. Í þessari rannsókn var miðgildi upphafstíma verkunar (merkjanleg verkjastilling) með 90 mg af etoricoxibi, 28 mín. eftir gjöf lyfsins.

Öryggi

Fjölbjóða, langtíma gigtarrannsókn á etoricoxibi og diclofenaci (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 endapunktsstýrð út frá niðurstöðu fyrir hjarta og æðakerfi frá 17.804 sjúklingum með slitgigt og 5.700 sjúklingum með iktsýki, sem meðhöndlaðir voru með 60 mg (slitgigt) eða 90 mg (slitgigt og iktsýki) skömmtum af etoricoxibi eða 150 mg af diclofenaci daglega í að meðaltali 20,3 mánuði (hámark 42,3 mánuðir, miðgildi 21,3 mánuðir). Í þessari rannsókn voru

einungis skráðar alvarlegar aukaverkanir og stöðvun meðferðar vegna aukaverkana.

EDGE og EDGE II rannsóknirnar báru saman þol meltingarfæra fyrir etoricoxibi samanborið við fyrir diclofenaci. Í EDGE rannsókninni voru 7.111 sjúklingar með slitgigt meðhöndlaðir með 90 mg af etoricoxibi á dag (1,5 sinnum ráðlagður skammtur við slitgigt) eða með 150 mg af diclofenaci á dag í að meðaltali 9,1 mánuð (hámark 16,6 mánuðir, miðgildi 11,4 mánuðir). Í EDGE II rannsókninni voru 4.086 sjúklingar með iktsýki meðhöndlaðir með 90 mg af etoricoxibi á dag eða 150 mg af diclofenaci á dag, í að meðaltali 19,2 mánuði (hámark 33,1 mánuður, miðgildi 24 mánuðir).

Í sameinuðum niðurstöðum MEDAL rannsóknarinnar voru 34.701 sjúklingur með slitgigt eða iktsýki meðhöndlaður í að meðaltali 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 voru þegar við upphaf rannsóknar með fjölbreytta áhættuþættu tengda hjarta og æðakerfi og meltingarfærum. Sjúklingar með nýlega sögu um hjartadrep, eða sem höfðu farið í kransæðahjáveituaðgerð eða kransæðauppskurð á síðustu 6 mánuðum fyrir upphaf rannsóknar, voru útilokaðir úr rannsókninni. Notkun magaverndandi efna og lítilla skammta af acetylsalicylsýru var leyfð í rannsókninni.

Heildar öryggisupplýsingar:

Ekki var marktækur munur á fjölda tilfella af blóðsegaamyndun í hjarta og æðakerfi á milli etoricoxibs og diclofenacs. Aukaverkanir á hjarta og nýru sást oftast með etoricoxibi en diclofenaci og voru þessi áhrif skammtaháð (sjá nánari niðurstöður hér á eftir). Aukaverkanir á meltingarfæri og lifur sást marktækt oftast með diclofenaci en etoricoxibi. Tíðni aukaverkana í EDGE og EDGE II, þ.m.t. alvarlegar aukaverkanir eða aukaverkanir sem ullu því að sjúklingur varð að hætta þátttöku í MEDAL rannsókninni, var meiri fyrir etoricoxib en diclofenac.

Öryggisáhrif á hjarta og æðakerfi:

Tíðni staðfesta, alvarlegra blóðsegatilfella í hjarta og æðakerfi (samanstendur af tilvikum í hjarta, heila, og útæðum), var svipuð á milli etoricoxibs og diclofenacs og eru niðurstöðurnar birtar í töflunni hér á eftir. Enginn tölfræðilega marktækur munur var á blóðsegatilfellum milli etoricoxibs og diclofenacs þegar búið var að bera saman alla undirhópa tilraunarinnar, þ.m.t. sjúklingahópa sem voru í upphafi rannsóknar með mismunandi fyrirliggjandi áhættuþætti tengda hjarta og æðakerfi. Þegar hvort lyf fyrir sig var metið sérstaklega, var hlutfallsleg áhætta á staðfestum, alvarlegum blóðsegatilfellum í hjarta og æðakerfi, svipuð fyrir etoricoxib, 60 mg eða 90 mg, samanborið við 150 mg af diclofenaci.

Tafla 2: Hlutfall staðfesta tilvika um blóðsega í hjarta og æðakerfi (sameinaðar MEDAL niðurstöður)			
	Etoricoxib (N=16819) 25.836 sjúklingaár	Diclofenac (N=16483) 24.766 sjúklingaár	Samanburður á milli meðferðar
	Hlutfall† (95% CI)	Hlutfall† (95% CI)	Hlutfallsleg áhætta (95% CI)
Staðfest blóðsegatilvik í hjarta og æðakerfi (alvarleg aukaverkun)			
Á meðferðaráætlun	1,24 (1,11, 1,38)	1,30 (1,17, 1,45)	0,95 (0,81, 1,11)
Meðferð fyrirhuguð	1,25 (1,14, 1,36)	1,19 (1,08, 1,30)	1,05 (0,93, 1,19)
Staðfest hjartatilvik			
Á meðferðaráætlun	0,71 (0,61, 0,82)	0,78 (0,68, 0,90)	0,90 (0,74, 1,10)
Meðferð fyrirhuguð	0,69 (0,61, 0,78)	0,70 (0,62, 0,79)	0,99 (0,84, 1,17)
Staðfest blóðæðaeinkenni			
Á meðferðaráætlun	0,34 (0,28, 0,42)	0,32 (0,25, 0,40)	1,08 (0,80, 1,46)
Meðferð fyrirhuguð	0,33 (0,28, 0,39)	0,29 (0,24, 0,35)	1,12 (0,87, 1,44)
Staðfest útæðaeinkenni			
Á meðferðaráætlun	0,20 (0,15, 0,27)	0,22 (0,17, 0,29)	0,92 (0,63, 1,35)
Meðferð fyrirhuguð	0,24 (0,20, 0,30)	0,23 (0,18, 0,28)	1,08 (0,81, 1,44)

† Tilvik á 100 sjúklingaár; CI=Bil milli vikmarka

N=heildarfjöldi sjúklinga í hverri meðferðaráætlun

Á meðferðaráætlun (Per-protocol): öll tilvik rannsóknarmeðferðarinnar eða tilvik innan 14 daga frá stöðvun meðferðar (undanskilið sjúklingar sem tóku <75% af rannsóknarlyfjunum eða bólguþeyðandi verkjalyf (NSAID) sem ekki tilheyrðu rannsókninni >10% af tímabilinu).

Meðferð fyrirhuguð (Intent-to-treat): öll staðfest tilvik fram að lokum 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 etoricoxib og 17.289 fyrir diclofenac.

Dánartíðni vegna hjarta- og æðatilvika, sem og heildardánartíðni, var svipuð á milli etoricoxib og diclofenac meðferðarhópanna.

Tilvik tengd hjarta og nýrum:

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 hætta þurfti meðferð vegna aukaverkana tengdum háþrýstingi marktækt hærra fyrir etoricoxib en fyrir diclofenac. Hlutfall aukaverkana tengdum hjartabilun (stöðvun meðferðar og alvarleg tilvik) var svipað fyrir 60 mg af etoricoxibi og 150 mg af diclofenaci en var hærra fyrir 90 mg af etoricoxibi samanborið við 150 mg af diclofenaci (tölfræðilega marktækt fyrir 90 mg af etoricoxibi á móti 150 mg af diclofenaci hjá MEDAL rannsóknarþýðinu fyrir slitgigt). Hlutfall staðfesta aukaverkana tengdum hjartabilun (tilvik sem voru alvarleg og leiddu til sjúkrahúsinnlagnar eða komu á bráðadeild) var ekki marktækt hærra fyrir etoricoxib en 150 mg af diclofenaci, þessi áhrif voru skammtaháð. Hlutfall stöðvunar á meðferð vegna bjúgtengdra aukaverkana var hærra fyrir etoricoxib samanborið við 150 mg af diclofenaci og voru þessi einkenni skammtaháð (tölfræðilega marktækt fyrir 90 mg af etoricoxibi en ekki fyrir 60 mg af etoricoxibi).

Niðurstöður fyrir hjarta og nýru fyrir EDGE og EDGE II voru í samræmi við það sem lýst hefur verið fyrir MEDAL rannsóknina.

Í MEDAL rannsókninni einni sér, var heildartíðni meðferðarstöðvunar í öllum meðferðarhópum allt að 2,6% vegna háþrýstings, allt að 1,9% vegna bjúgs, og allt að 1,1% vegna hjartabilunar fyrir etoricoxib (60 mg eða 90 mg) og var tíðni meðferðarstöðvunar hærri fyrir 90 mg af etoricoxibi en fyrir 60 mg af etoricoxibi.

Niðurstöður á þoli meltingarfæra í MEDAL rannsókninni:

Marktækt lægri tíðni meðferðarrofs vegna hvaða aukaverkana í meltingarvegi sem var (t.d. meltingartruflanir, kviðverkur, sár) sást með etoricoxibi samanborið við diclofenac innan allra þriggja undirrannsókna MEDAL rannsóknarinnar. Hlutfall meðferðarrofs vegna aukaverkana í meltingarvegi á hver hundruð sjúklingaár á öllum rannsóknartímanum voru sem hér segir: 3,23 fyrir etoricoxib og 4,96 fyrir diclofenac í MEDAL rannsókninni; 9,12 fyrir etoricoxib og 12,28 fyrir diclofenac í EDGE rannsókninni og 3,71 fyrir etoricoxib og 4,81 fyrir diclofenac í EDGE II rannsókninni.

Öryggisniðurstöður varðandi meltingarfæri í MEDAL rannsókninni:

Í heild eru aukaverkanir í efri hluta meltingarvegar skilgreindar sem rof, sár og blæðingar. Hlutmengi heildar aukaverkana í efri hluta meltingarvegar, sem álitnar voru flóknar, voru rof, teppa og erfið blæðing; hlutmengi aukaverkana í efri hluta meltingarvegar sem álitnar voru einfaldar, voru einfaldar blæðingar og einföld sár. Marktækt lægra hlutfall heildar aukaverkana í efri hluta meltingarvegar sást fyrir etoricoxib samanborið við diclofenac. Enginn marktækur munur var á flóknum aukaverkunum í efri hluta meltingarvegar fyrir etoricoxib samanborið við diclofenac. Ekki var marktækur munur á tíðni blæðinga í efri hluta meltingarvegar (flóknar og einfaldar blæðingar samanlagðar) milli etoricoxibs og diclofenacs. Hjá sjúklingum sem tóku litla skammta af acetylsalicylsýru samhliða rannsókninni (u.þ.b. 33% sjúklinga) reyndist ekki tölfræðilega marktækt betra fyrir efri hluta meltingarveg að nota etoricoxib samanborið við diclofenac.

Hlutfall staðfesta klínískra einkenna í efri hluta meltingarvegar miðað við 100 sjúklingaár voru 0,67 (95% CI 0,57, 0,77) fyrir etoricoxib og 0,97 (95% CI 0,85, 1,10) fyrir diclofenac, sem leiðir til

hlutfallslegrar áhættu sem er 0,69 (95% CI 0,57, 0,83).

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

Hlutfall staðfesta aukaverkana í neðri hluta meltingarvegjar (lítið eða mikið rof í görn, teppa eða blæðing) var ekki marktækt meira eða minna milli etoricoxibs og diclofenacs.

Öryggisniðurstöður varðandi lifur úr MEDAL rannsókninni:

Etoricoxib tengdist marktækt lægri tíðni á stöðvun meðferðar vegna lifrartengdra aukaverkana samanborið við diclofenac. Samanlagt fyrir MEDAL rannsóknina hættu 0,3% sjúklingar á meðferð með etoricoxibi og 2,7% sjúklinga á meðferð með diclofenaci þátttöku vegna lifrartengdra aukaverkana. Tíðnin m.v. 100 sjúklingaár var 0,22 fyrir etoricoxib og 1,84 fyrir diclofenac (p-gildi var $< 0,001$ fyrir etoricoxib samanborið við diclofenac). Hins vegar voru flestar lifrartengdar aukaverkanir í MEDAL rannsókninni ekki alvarlegs eðlis.

Viðbótar öryggisupplýsingar varðandi blóðsega í hjarta og æðakerfi

Í klínískum rannsóknum að MEDAL rannsóknunum undanskildum, voru u.þ.b. 3.100 sjúklingar meðhöndlaðir með ≥ 60 mg af etoricoxibi daglega í 12 vikur eða lengur. Ekki reyndist greinanlegur munur á hlutfalli staðfesta blóðsegatilvika í hjarta og æðakerfi hjá sjúklingum sem fengu ≥ 60 mg af etoricoxibi, lyfleysu eða bólgueyðandi lyf (NSAID) önnur en naproxen. Samt sem áður var hlutfall þessara aukaverkana hærri hjá sjúklingum sem fengu etoricoxib samanborið við hjá þeim 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 klíniska þýðingu hjá sjúklingum sem eru í hættu á að fá segarek. Sértækir 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.

Viðbótar öryggisupplýsingar varðandi meltingarfæri

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

Rannsókn á nýrnastarfsemi aldraðra

Slembiröðuð, tvíblind rannsókn með samanburði við lyfleysu og með tveimur samhliða hópum var gerð til að kanna áhrif 15 daga meðferðar með etoricoxibi (90 mg), celecoxibi (200 mg), naproxeni (500 mg) og lyfleysu á natriúmútskilnað í þvagi, blóðþrýsting og aðrar nýrnabreytur hjá 60 til 85 ára sjúklingum sem voru á 200-mEq/á dag af natriúmríku fæði. Í þær 2 vikur sem meðferðin stóð höfðu etoricoxib, celecoxib og naproxen svipuð áhrif á útskilnað natríums í þvagi. Allir virku samberarnir sýndu hækkun á slagbilsblóðþrýstingi samanborið við lyfleysu. Hins vegar sýndi etoricoxib tölfærðilega marktæka hækkun á 14. degi samanborið við celecoxib og naproxen (meðalbreyting upphafsmælingu á slagbilsblóðþrýstingi: etoricoxib 7,7 mmHg, celecoxib 2,4 mmHg og naproxen 3,6 mmHg).

5.2 Lyfjáhvörf

Frásög

Etoricoxib frásogast vel eftir inntöku. Heildaraðgengi (absolute bioavailability) eftir inntöku er u.þ.b. 100%. Hámarksplasmaþéttni (geometric mean C_{max} = 3,6 µg/ml) náðist eftir u.þ.b. 1 klst. (T_{max}) hjá fullorðnum fastandi einstaklingum eftir að þeir höfðu fengið 120 mg til inntöku, einu sinni á dag, þar til jafnvægi var náð. $AUC_{24 \text{ klst}}$ var 37,8 µg•klst/ml. Lyfjáhvörf etoricoxibs eru línuleg eftir inntöku klínískra meðferðarskammta.

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

Dreifing

Etoricoxib er u.þ.b. 92% bundið plasmapróteinum hjá mönnum við þéttni 0,05 til 5 µg/ml. Dreifingarrúmmál (V_{ds}) við jafnvægi var u.þ.b. 120 lítrar hjá mönnum. Etoricoxib fer yfir fylgju hjá rottum og kaninum og yfir blóð-heilatálma hjá rottum.

Umbrot

Etoricoxib er umbrotið nánast að fullu, <1% af þeim skammti sem gefinn er skilst út óbreyttur í þvagi. Aðalumbrotsleiðin til myndunar 6'-hýdroxýmetýl umbrotsefnisins er hvötuð af CYP ensínum. CYP3A4 virðist taka þátt í umbrotum etoricoxibs *in vivo*. *In vitro* rannsóknir sýna að CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 og CYP2C19 geti einnig hvatað aðalumbrotsleiðina, en magnfræðileg áhrif þeirra (quantitative roles) hafa ekki verið rannsökuð *in vivo*.

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

Brotthvarf

Eftir gjöf eins staks 25 mg skammts af geislamerktu etoricoxibi í æð hjá heilbrigðum einstaklingum komu 70% geislavirkninnar fram í þvagi og 20% í saur, aðallega sem umbrotsefni. Minna en 2% kom fram á óbreyttu formi.

Brotthvarf etoricoxibs verður nánast eingöngu með umbroti sem fylgt er eftir með útskilnaði um nýru. Þéttni etoricoxibs við jafnvægi næst innan sjö daga með 120 mg skammti á dag, með uppsöfnunarhlutfalli sem er um 2, sem samsvarar u.þ.b. 22 klst. helmingunartíma. Útskilnaðarhraði úr plasma eftir 25 mg skammt í æð er áætlaður um 50 ml/mín.

Sérstakir sjúklingahópar

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

Kyn: Lyfjahvörf etoricoxibs 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 etoricoxibi höfðu u.þ.b. 16% stærra AUC meðalgildi en heilbrigðir einstaklingar sem fengu sama skammt. Sjúklingar með miðlungi mikla skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh gildi 7-9) sem fengu etoricoxib, 60 mg **annan hvern dag**, höfðu svipað AUC meðalgildi og heilbrigðir einstaklingar sem fengu 60 mg einu sinni á dag; etoricoxib 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 etoricoxibi hjá heilbrigðum einstaklingum og sjúklingum með miðlungi mikla 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 etoricoxibs 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 60 mg af etoricoxibi einu sinni á dag, og unglingum sem voru >60 kg að þyngd og fengu 90 mg af etoricoxibi einu sinni á dag, svipuð

lyfjahvörfum hjá fullorðnum sem fengu 90 mg af etoricoxibi einu sinni á dag. Öryggi og verkun etoricoxibs hjá börnum hefur ekki verið staðfest (sjá kafla 4.2).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í forklínískum rannsóknum var sýnt fram á að etoricoxib hefur ekki eiturvekun á erfðaefni. Etoricoxib var ekki krabbameinsvaldandi hjá músum. Rottur fengu lifrarfrumuæxli (hepatocellular adenoma) og skjaldkirtilsfrumuæxli (thyroid follicular cell adenoma) við >2-falda skammta fyrir menn [90 mg] byggt á altækri útsetningu, þegar þær fengu lyfið daglega í u.þ.b. tvö ár. Lifrarfrumuæxli og skjaldkirtilsfrumuæxli hjá rottum eru talin vera afleiðing sérstæks verkunarháttar tengdum virkjun CYP lifrarendíma hjá rottum. Ekki hefur verið sýnt fram á að etoricoxib virkji CYP3A ensím í lifur hjá mönnum.

Hjá rottum jókst eiturvekun etoricoxibs á meltingarveg samhliða skömmtum og tímalengd útsetningar. Í 14 vikna rannsókn á eiturvekunum olli etoricoxib sárum í meltingarfærum við meiri útsetningu en sést hjá mönnum við lækisfræðilega skammta. Í 53 vikna og 106 vikna rannsóknum á eiturvekunum sáust sár í meltingarvegi við útsetningu sem var sambærileg við það sem sést hjá mönnum við lækisfræðilega skammta. Hjá hundum kom fram afbrigðileiki í nýrum og meltingarfærum þegar þeir voru útsettir fyrir stórum skömmtum.

Etoricoxib hafði ekki vansköpunarvaldandi áhrif í rannsóknum á eituráhrifum á æxlun hjá rottum við 15 mg/kg/dag (þetta samsvarar um 1,5-földum daglegum skammti hjá mönnum [90 mg] byggt á altækri útsetningu). Hjá kaninum sást meðferðartengd aukning á vansköpun á hjarta og æðakerfi við minni útsetningu en verður við klíniska útsetningu við hefðbundinn dagskammt (90 mg) hjá mönnum. Hins vegar sást engin meðferðartengd ytri vansköpun eða vansköpun á stoðkerfi. Hjá rottum og kaninum varð skammtatengd aukning á fósturláti eftir hreiðrun, við útsetningu sem samsvarar eða er meiri en 1,5-föld útsetning hjá mönnum (sjá kafla 4.3 og 4.6).

Etoricoxib er skilið út í spenamjólk hjá rottum í þéttni sem er u.þ.b. tvöföld þéttni þess í plasma. Minnkun á líkamsþyngd sást hjá ungum sem fengu spenamjólk úr rottum sem fengu etoricoxib á meðan ungar voru á spena.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni:

Örkristallaður sellulósi
Kalsíum hýdrógenfosfat
Natríum kroskarmellósi
Natríum sterýlfúmarat
Vatnsfrí kísilkvoða

Filmuhúð:

Pólý(vínýl alkóhól)
Títan tvíoxíð (E171)
Makrógól 3000
Talkúm
Etoricoxib Krka 60 mg töflur innihalda að auki gult járnoxíð (E172)
Etoricoxib Krka 90 og 120 mg töflur innihalda að auki rautt járnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Etoricoxib Krka 30 mg filmuhúðaðar töflur

Þynnur (OPA/Al/PVC, álfilma): 7, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 98 eða 100 filmuhúðaðar töflur í öskju.

Etoricoxib Krka 60 mg filmuhúðaðar töflur

Þynnur (OPA/Al/PVC, álfilma): 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98 eða 100 filmuhúðaðar töflur í öskju.

Etoricoxib Krka 90 mg filmuhúðaðar töflur

Þynnur (OPA/Al/PVC, álfilma): 5, 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98 eða 100 filmuhúðaðar töflur í öskju.

Etoricoxib Krka 120 mg filmuhúðaðar töflur

Þynnur (OPA/Al/PVC, álfilma): 5, 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98 eða 100 filmuhúðaðar töflur í öskju.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

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

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

KRKA, d.d., Novo mesto

Šmarješka cesta 6

8501 Novo mesto

Slóvenía

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/16/099/01-04

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 31. október 2016.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 23. desember 2021.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

23. desember 2021.