SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Arcoxia®, 60 mg, film tablete
Arcoxia®, 90 mg, film tablete
Arcoxia®, 120 mg, film tablete

INN: etorikoksib

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Arcoxia, 60 mg, film tablete
Jedna film tableta sadrži 60 mg etorikoksiba.
Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:
Jedna film tableta sadrži 2,7 mg laktoze (u obliku laktoza, monohidrata)

Arcoxia, 90 mg, film tablete
Jedna film tableta sadrži 90 mg etorikoksiba.
Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:
Jedna film tableta sadrži 4,0 mg laktoze (u obliku laktoza, monohidrata)

Arcoxia, 120 mg, film tablete
Jedna film tableta sadrži 120 mg etorikoksiba.
Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:
Jedna film tableta sadrži 5,3 mg laktoze (u obliku laktoza, monohidrata)

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tablete (u daljem tekstu tablete).
Arcoxia, 60 mg, film tablete
Bikonveksne film tablete oblika jabuke, tamnozelene boje, sa jedne strane utisnuta oznaka „200”, a sa druge strane „ARCOXIA 60”.

Arcoxia, 90 mg, film tablete
Bikonveksne film tablete oblika jabuke, bele boje, sa jedne strane utisnuta oznaka „202”, a sa druge strane „ARCOXIA 90”.

Arcoxia, 120 mg, film tablete
Bikonveksne film tablete oblika jabuke, bledozelene boje, sa jedne strane utisnuta oznaka „204”, a sa druge strane „ARCOXIA 120”.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Arcoxia je indikovan za primenu kod odraslih i adolescenata uzrasta 16 godina i starijih, za ublažavanje simptoma osteoartritisa (OA), reumatoidnog artritisa (RA), ankilozirajućeg spondilitisa i bolova i znakova inflamacije povezanih sa akutnim uričkim artritisom (gihtom).

Lek Arcoxia je indikovan za primenu kod odraslih i adolescenata uzrasta 16 godina i starijih, za kratkoročno

ublažavanje bola umerenog intenziteta nakon stomatološke intervencije.

Odluka o propisivanju selektivnog COX-2 inhibitora treba da se donese na osnovu procene sveukupnog rizika za svakog pacijenta pojedinačno (videti odeljke 4.3 i 4.4).

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Kardiovaskularni rizici mogu da se povećaju propisivanjem većih doza i dužom primenom etorikoksiba pa terapiju treba ograničiti na najkraći mogući period lečenja i najmanju efikasnu dnevnu dozu leka. Povremeno treba ponovo razmotriti potrebu pacijenta za ublažavanjem simptoma i odgovor pacijenta na terapiju, a posebno kod pacijenata sa osteoartritisom (videti odeljke 4.3, 4.4, 4.8 i 5.1).

Osteoartritis
Preporučena doza je 30 mg jednom dnevno. Kod nekih pacijenata kod kojih nije postignuto zadovoljavajuće ublažavanje simptoma, povećanje doze na 60 mg jednom dnevno može da dovede do povećanja efikasnosti leka. Ukoliko ne dođe do poboljšanja, potrebno je razmotriti primenu drugih terapijskih opcija.

Primena etorikoksiba u dozi od 30 mg nije moguća sa lekom Arcoxia, film tablete, jačine: 60 mg, 90 mg i 120 mg jer ne postoji mogućnost deljenja tablete na jednake doze.

Reumatoidni artritis
Preporučena doza je 60 mg jednom dnevno. Kod nekih pacijenata kod kojih nije postignuto zadovoljavajuće ublažavanje simptoma, povećanje doze na 90 mg jednom dnevno može da dovede do povećanja efikasnosti. Kada se pacijent klinički stabilizuje, postepeno smanjenje doze na 60 mg može da bude odgovarajuće. Ukoliko ne dođe do poboljšanja, potrebno je razmotriti primenu drugih terapijskih opcija.

Ankilozirajući spondilitis
Preporučena doza je 60 mg jednom dnevno. Kod nekih pacijenata kod kojih nije postignuto zadovoljavajuće ublažavanje simptoma, povećanje doze na 90 mg jednom dnevno može da dovede do povećanja efikasnosti. Kada se pacijent klinički stabilizuje, postepeno smanjenje doze na 60 mg može da bude odgovarajuće. Ukoliko ne dođe do poboljšanja, potrebno je razmotriti primenu drugih terapijskih opcija.

Akutna bolna stanja
Za akutna bolna stanja, etorikoksib treba primenjivati samo tokom trajanja akutnih simptoma.

Akutni urički artritis
Preporučena doza je 120 mg jednom dnevno. U kliničkim ispitivanjima akutnog uričkog artritisa etorikoksib je primenjivan tokom osam dana.

Post-operativni bolovi nakon stomatološke intervencije
Preporučena doza je 90 mg jednom dnevno, ograničeno maksimalno na 3 dana. Neki pacijenti mogu zahtevati drugu post-operativnu analgeziju pored leka Arcoxia tokom trodnevnog perioda terapije.

Primena većih doza od onih preporučenih za pojedinačnu indikaciju ili nije ostvarila dodatnu efikasnost ili nije bila ispitivana. Zbog toga:

Doza za OA ne sme da bude veća od 60 mg na dan.
Doza za RA i ankilozirajući spondilitis ne sme da bude veća od 90 mg na dan.
Doza za akutni urički artritis ne sme da bude veća od 120 mg na dan, a terapija ne sme da traje duže od 8 dana.
Doza za post-operativne akutne bolove nakon stomatološke intervencije ne sme da bude veća od 90 mg dnevno, a lečenje ne sme da traje duže od 3 dana.

Posebne populacije

Stariji pacijenti
Nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih pacijenata. Kao i kod primene drugih lekova, potrebno je obazrivo propisivati kod starijih pacijenata (videti odeljak 4.4).

Oštećenje funkcije jetre
Bez obzira na indikaciju, kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* klase 5-6) se ne sme prekoračiti doza od 60 mg jednom dnevno. Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* klase 7-9), bez obzira na indikaciju, ne sme se prekoračiti doza od 30 mg *jednom dnevno*.

Budući da su klinička iskustva ograničena, a posebno kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre, savetuje se oprez. Ne postoji kliničko iskustvo u lečenju pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* klase ≥ 10) i zbog toga je primena leka kod ovih pacijenata kontraindikovana (videti odeljke 4.3, 4.4 i 5.2).

Primena etorikoksiba u dozi od 30 mg nije moguća sa lekom Arcoxia, film tablete, jačine: 60 mg, 90 mg i 120 mg jer ne postoji mogućnost deljenja tablete na jednake delove.

Oštećenje funkcije bubrega
Kod pacijenata sa klirensom kreatinina ≥ 30 ml/min nije potrebno prilagođavanje doze leka (videti odeljak 5.2). Primena etorikoksiba kod pacijenata sa klirensom kreatinina < 30 ml/min je kontraindikovana (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Pedijatrijska populacija
Primena etorikoksiba kod dece i adolescenata mlađih od 16 godina je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).

Način primene

Lek Arcoxia je namenjen za oralnu upotrebu i može da se uzima sa hranom ili bez nje. Početak dejstva leka može da nastupi brže ukoliko se lek Arcoxia uzme bez hrane. Takav način primene leka treba razmotriti kada postoji potreba za brzim ublažavanjem simptoma.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Aktivni peptički ulkus ili aktivno krvarenje iz gastrointestinalnog trakta.
- Pacijenti kod kojih su se nakon uzimanja acetilsalicilne kiseline ili nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL), uključujući inhibitore COX-2 (ciklooksigenaza-2), pojavili bronhospazam, akutni rinitis, nosni polipi, angioneurotski edem, urtikarija ili alergijske reakcije.
- Trudnoća i dojenje (videti odeljke 4.6 i 5.3).
- Teško oštećenje funkcije jetre (koncentracija albumina u serumu < 25 g/l ili *Child-Pugh* klase ≥ 10).
- Procenjeni bubrežni klirens kreatinina < 30 ml/min.
- Deca i adolescenti uzrasta do 16 godina
- Inflamatorna bolest creva.
- Kongestivna srčana insuficijencija (NYHA klase II-IV).

- Pacijenti sa hipertenzijom kod kojih je krvni pritisak perzistentno iznad 140/90mmHg i nije na odgovarajući način kontrolisan.

- Potvrđena ishemijska bolest srca, bolest perifernih arterija i/ili cerebrovaskularna bolest.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Efekti na gastrointestinalni trakt
Kod pacijenata koji su lečeni etorikoksibom zabeležene su komplikacije u gornjem delu gastrointestinalnog trakta (perforacije, ulceracije ili krvarenja (PUK)) od kojih su neke bile sa smrtnim ishodom.

Preporučuje se oprez tokom primene nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL) kod pacijenata sa najvećim rizikom od razvoja komplikacija u gastrointestinalnom traktu; kod starijih pacijenata, kod pacijenata koji istovremeno uzimaju i druge NSAIL ili acetilsalicilnu kiselinu, ili kod pacijenata koji u anamnezi imaju bolesti gastrointestinalnog trakta kao što su ulceracije i krvarenja iz gastrointestinalnog trakta.

Rizik od razvoja neželjenih efekata u gastrointestinalnom traktu (GIT ulceracije ili druge komplikacije u gastrointestinalnom traktu) dodatno se povećava tokom istovremenog uzimanja etorikoksiba sa acetilsalicilnom kiselinom (pa čak i u malim dozama). Dugoročna klinička ispitivanja nisu potvrdila značajne razlike u bezbednosti primene vezane za gastrointestinalni trakt između selektivnih COX-2 inhibitora + acetilsalicilna kiselina u odnosu na kombinaciju NSAIL + acetilsalicilna kiselina (videti odeljak 5.1).

Efekti na kardiovaskularni sistem
Klinička ispitivanja upućuju na to da primena selektivnih COX-2 inhibitora u poređenju sa placebom i nekim NSAIL može biti povezana sa povećanim rizikom od trombotičkih događaja (posebno sa infarktom miokarda i moždanim udarom). Kardiovaskularni rizici mogu da se povećaju primenom većih doza i dužom primenom etorikoksiba pa zbog toga primenu leka treba ograničiti na najkraći mogući period upotrebe i najmanju efikasnu dozu leka. Povremeno treba ponovo razmotriti potrebu pacijenta za ublažavanjem simptoma i odgovor pacijenta na terapiju, a posebno kod pacijenata sa osteoartritisom (videti odeljke 4.2, 4.3, 4.8 i 5.1).

Primena etorikoksiba kod pacijenata sa značajno povećanim rizikom od razvoja kardiovaskularnih događaja (na primer hipertenzija, hiperlipidemija, dijabetes melitus, pušenje) može da se započne samo nakon pažljivog razmatranja (videti odeljak 5.1).

Selektivni COX-2 inhibitori nisu zamena za acetilsalicilnu kiselinu u kardiovaskularnoj profilaksi tromboembolijskih bolesti jer nemaju anti-agregacioni efekat. Zbog toga se ne sme prekidati anti-agregaciona terapija (videti odeljke 4.5 i 5.1).

Efekat na bubrege
Renalni prostaglandini mogu imati kompenzatornu ulogu u održavanju renalne perfuzije. U stanjima kompromitovane renalne perfuzije primena etorikoksiba može da smanji stvaranje prostaglandina i da sekundarno smanji protok krvi u bubrezima i na taj način ošteti funkciju bubrega. Pacijenti sa najvećim rizikom od razvoja ovih događaja su oni koji su prethodno imali značajno oštećenu funkciju bubrega, pacijenti sa dekompenzovanom insuficijencijom srca ili sa cirozom. Kod ovih pacijenata treba razmotriti praćenje funkcije bubrega.

Zadržavanje tečnosti, edem i hipertenzija
Kao i kod drugih lekova koji inhibiraju sintezu prostaglandina, kod pacijenata koji su primali etorikoksib zabeleženi su slučajevi retencije tečnosti, edema i hipertenzije. Svi nesteroidni antiinflamatorni lekovi, uključujući i etorikoksib, mogu biti povezani sa novonastalom ili ponovljenom kongestivnom srčanom insuficijencijom. Za informacije o dozno-zavisnom odgovoru na etorikoksib videti odeljak 5.1. Potreban je poseban oprez kod pacijenata koji su prethodno imali insuficijenciju srca, disfunkciju leve komore ili hipertenziju, kao i kod pacijenata koji su iz bilo kog razloga prethodno imali edem. Ukoliko se pojave

klinički pokazatelji pogoršanja stanja kod ovih pacijenata moraju se preduzeti odgovarajuće mere uključujući i prekid lečenja etorikoksibom.

Primena etorikoksiba može da bude povezana sa hipertenzijom koja je učestalija i izraženija nego kod primene nekih drugih NSAIL i selektivnih COX-2 inhibitora, a posebno kod primene velikih doza leka. Zbog toga, pre terapije etorikoksibom treba kontrolisati hipertenziju kod pacijenta (videti odeljak 4.3) i treba obratiti posebnu pažnju na praćenje krvnog pritiska pacijenta tokom terapije etorikoksibom. Krvni pritisak treba pratiti tokom dve nedelje od inicijacije terapije i periodično posle toga. Ako dođe do značajnog porasta krvnog pritiska treba razmotriti uvođenje alternativne terapije.

Efekat na jetru
Povećane koncentracije alanin aminotransferaze (ALT) i/ili aspartat aminotransferaze (AST) (približno tri ili više puta iznad gornje granice normale) zabeležene su kod oko 1% pacijenata koji su učestvovali u kliničkom ispitivanju sa etorikoksibom u dozama od 30, 60 i 90 mg na dan u trajanju do godinu dana.

Sve pacijente sa simptomima i/ili znacima koji ukazuju na oštećenje funkcije jetre ili one sa promenjenim vrednostima testova funkcije jetre treba nadzirati. Ukoliko se pojave znaci oštećenja funkcije jetre ili se ponove neuobičajeni nalazi testova funkcije jetre (tri puta veći od gornje granice normalnih vrednosti) terapija etorikoksibom mora da se prekine.

Opšti efekti
Ukoliko tokom trajanja terapije dođe do pogoršanja funkcije bilo kog od gore pomenutih sistema organa trebalo bi da se preduzmu odgovarajuće mere i da se razmotri prekid terapije etorikoksibom. Tokom trajanja terapije etorikoksibom treba osigurati odgovarajući lekarski nadzor kod starijih pacijenata i kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, jetre i srca.

Poseban oprez potreban je prilikom započinjanja terapije etorikoksibom kod pacijenata sa dehidratacijom. Preporučuje se da se pacijent rehidrira pre započinjanja terapije etorikoksibom.

Tokom praćenja neželjenih reakcija nakon stavljanja leka u promet veoma retko su prijavljene ozbiljne reakcije na koži od kojih su neke bile sa smtrnim ishodom, uključujući eksfolijativni dermatitis, *Stivens-Johnson*-ov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu, povezane sa primenom nekih selektivnih COX-2 inhibitora i NSAIL (videti odeljak 4.8). Izgleda da je najveći rizik od pojave ovih neželjenih reakcija tokom započinjanja terapije, a u većini slučajeva reakcije su se javile tokom prvog meseca terapije. Kod pacijenata koji su primali etorikoksib zabeležene su ozbiljne reakcije preosetljivosti (poput anafilakse i angioedema) (videti odeljak 4.8). Primena nekih selektivnih COX-2 inhibitora bila je povezana sa povećanim rizikom od pojave reakcija na koži kod pacijenata koji su u anamnezi imali alergiju na neki lek. Pri prvoj pojavi osipa na koži, oštećenja sluzokože ili drugih znakova preosetljivosti treba odmah prekinuti terapiju etorikoksibom.

Etorikoksib može da maskira groznicu/povišenu telesnu temperaturu i druge znakove inflamacije.

Potreban je poseban oprez kod istovremene primene etorikoksiba i varfarina ili drugih oralnih antikoagulanasa (videti odeljak 4.5).

Terapija etorikoksibom, kao i bilo kojim drugim lekom koji inhibira ciklooksigenazu/sintezu prostaglandina, ne preporučuje se kod žena koje pokušavaju da zatrudne (videti odeljke 4.6, 5.1 i 5.3).

Laktoza
Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, potpunim nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

Natrijum
Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po film tableti, tj. suštinski je „bez natrijuma“.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Farmakodinamičke interakcije

Oralni antikoagulansi: kod ispitanika koji trajno uzimaju varfarin, čije je stanje stabilno, primena etorikoksiba u dozi od 120 mg na dan bila je povezana sa oko 13%-tnim povećanjem protrombinskog vremena izraženog kao *International Normalized Ratio* (INR). Kod pacijenata koji uzimaju oralne antikoagulanse treba pažljivo pratiti INR, a posebno u prvim danima lečenja nakon uvođenja etorikoksiba u terapiju ili nakon promene doze etorikoksiba (videti odeljak 4.4).

Diuretici, ACE inhibitori i antagonisti angiotenzin II receptora: NSAIL mogu da smanje dejstvo diuretika i drugih antihipertenziva. Kod nekih pacijenata sa kompromitovanom bubrežnom funkcijom (npr. kod dehidriranih pacijenata ili starijih pacijenata sa kompromitovanom funkcijom bubrega), istovremena primena ACE inhibitora ili angiotenzin II antagonista i inhibitora ciklooksigenaze može dovesti do daljeg pogoršanja funkcije bubrega uključujući mogućnost akutne bubrežne insuficijencije koja je obično reverzibilna. Treba uzeti u obzir ove interakcije kod pacijenata koji istovremeno sa etorikoksibom uzimaju ACE inhibitore ili angiotenzin II antagoniste. Zbog toga je kod kombinovane primene potreban oprez, a posebno kod starijih pacijenata. Treba obezbediti odgovarajuću hidrataciju pacijenata, a posebno treba da se razmotri i kontrola funkcije bubrega nakon uvođenja kombinovane terapije i periodična kontrola tokom trajanja te terapije.

Acetilsalicilna kiselina: U studiji sa zdravim dobrovoljcima, u stanju dinamičke ravnoteže, etorikoksib u dozi od 120 mg na dan nije uticao na inhibitorni efekat acetilsalicilne kiseline na agregaciju trombocita (doza od 81 mg jednom dnevno). Etorikoksib može da se uzima istovremeno sa acetilsalicilnom kiselinom u dozama koje se daju u kardiovaskularnoj profilaksi (male doze acetilsalicilne kiseline). Međutim, u poređenju sa primenom etorikoksiba samog, istovremena primena malih doza acetilsalicilne kiseline i etorikoksiba može da poveća učestalost ulceracija u gastrointestinalnom traktu ili drugih komplikacija. Ne preporučuje se istovremena upotreba etorikoksiba sa acetilsalicilnom kiselinom u dozama većim od onih koje se primenjuju za kardiovaskularnu profilaksu ili sa drugim NSAIL (videti odeljke 5.1 i 4.4).

Ciklosporin i takrolimus: iako interakcija ovih lekova sa etorikoksibom nije ispitivana, istovremena primena ciklosporina ili takrolimusa sa bilo kojim NSAIL može da poveća nefrotoksični efekat ciklosporina ili takrolimusa. Kod kombinovane primene nekog od ova dva leka i etorikoksiba treba pratiti funkciju bubrega.

Farmakokinetičke interakcije

Efekat etorikoksiba na farmakokinetiku drugih lekova

Litijum: NSAIL smanjuju izlučivanje litijuma preko bubrega pa time povećavaju njegovu koncentraciju u plazmi. Zbog toga, po potrebi, treba ponovo kontrolisati koncentraciju litijuma u krvi i prilagođavati njegovu dozu u vreme kombinovane terapije kao i nakon prestanka primene NSAIL.

Metotreksat: U dva ispitivanja posmatrano je delovanje etorikoksiba u dozama od 60, 90, ili 120 mg jednom dnevno tokom sedam dana kod pacijenata koji su za lečenje reumatoidnog artritisa primali metotreksat u dozama od 7,5 do 20 mg jednom nedeljno. U dozama od 60 i 90 mg etorikoksib nije ispoljio efekat na koncentraciju metotreksata u plazmi ili na njegov bubrežni klirens. U jednom ispitivanju etorikoksib u dozi od 120 mg nije imao efekat na koncentraciju metotreksata u plazmi dok je u drugom ispitivanju povećao njegovu koncentraciju za 28% i smanjio njegov klirens bubrega za 13%. Zbog toga se kod istovremene primene sa etorikoksibom preporučuje odgovarajuća kontrola toksičnih efekata povezanih sa metotreksatom.

Oralni kontraceptivi: Istovremena primena etorikoksiba u dozi od 60 mg sa oralnim kontraceptivom koji sadrži 35 mikrograma etinilestradiola (EE) i 0,5 do 1 mg noretindrona u trajanju od 21 dana povećala je vrednost AUC_{0-24h} EE u stanju dinamičke ravnoteže za 37%. Primena etorikoksiba u dozi od 120 mg sa istim oralnim kontraceptivom istovremeno ili u razmaku od 12 sati povećala je vrednost AUC_{0-24h} etinilestradiola u stanju dinamičke ravnoteže za 50 do 60%. Ovo povećanje koncentracije etinilestradiola treba da se uzme u obzir prilikom odabira oralnog kontraceptiva koji će se koristiti istovremeno sa

etorikoksibom. Povećanje koncentracije etinilestradiola može da dovede do učestalijih neželjenih efekata povezanih sa oralnim kontraceptivima (npr. venski tromboembolijski događaj kod žena iz rizičnih grupa).

Hormonska supstituciona terapija: Primena etorikoksiba u dozi od 120 mg sa hormonskom supstitucionom terapijom koja se sastoji od konjugovanih estrogena (0,625 mg PREMARIN™) tokom 28 dana povećala je prosečnu vrednost AUC_{0-24h} u stanju dinamičke ravnoteže nekonjugovanog estrona (41%), ekvilina (76%) i 17-beta estradiola (22%). Efekti preporučenih doza etorikoksiba za hronično lečenje (30, 60 i 90 mg) nisu ispitivani. Efekat etorikoksiba u dozi od 120 mg na koncentracije (vrednost AUC_{0-24h}) estrogenih komponenti leka PREMARIN bio je manji od polovine efekta zabeleženog kod samostalne primene leka PREMARIN kada je doza bila povećana sa 0,625 do 1,25 mg. Nije poznat klinički značaj zabeleženog povećanja, a primena većih doza leka PREMARIN nije ispitivana u kombinaciji sa etorikoksibom. Ova povećanja koncentracije estrogena treba uzeti u obzir pri izboru hormonske terapije u postmenopauzi koja bi se primenjivala u kombinaciji sa etorikoksibom jer povećanje koncentracije estrogena može da poveća rizik od pojave neželjenih reakcija povezanih sa hormonskom supstitucionom terapijom.

Prednizon/prednizolon: U ispitivanjima interakcija lekova etorikoksib nije ispoljio klinički značajne efekte na farmakokinetiku prednizona/prednizolona.

Digoksin: Primena etorikoksiba u dozi od 120 mg jednom dnevno tokom 10 dana kod zdravih dobrovoljaca nije promenila vrednost AUC_{0-24h} u stanju dinamičke ravnoteže digoksina u plazmi ili eliminaciju digoksina putem bubrega. Došlo je do povećanja maksimalne koncentracije digoksina (vrednost C_{max}) (oko 33%). Kod većine ispitanika ovo povećanje po pravilu nije značajno. Ipak, kod istovremene primene sa etorikoksibom treba pratiti pacijente sa visokim rizikom od toksičnog delovanja digoksina.

Efekat etorikoksiba na lekove koji se metabolišu posredstvom sulfotransferaza

Etorikoksib inhibira efekat sulfotransferaza kod ljudi, a posebno SULT1E1, i pokazano je da povećava koncentraciju etinilestradiola u serumu. Premda je znanje o delovanju mnogih sulfotransferaza trenutno ograničeno, a kliničke posledice primene mnogih lekova se još ispituju, bilo bi dobro biti dodatno oprezan kod istovremene primene etorikoksiba sa drugim lekovima koji se kod ljudi primarno metabolišu posredstvom sulfotransferaza (npr. oralni salbutamol i minoksidil).

Efekat etorikoksiba na lekove koji se metabolišu posredstvom CYP izoenzima

Na osnovu *in vitro* istraživanja ne očekuje se da bi etorikoksib mogao da inhibira citohrom P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, ili 3A4. U ispitivanju sprovedenom kod zdravih dobrovoljaca, a na osnovu eritromicinskog testa izdaha, procenjeno je da etorikoksib u dozi od 120 mg na dan nije uticao na aktivnost citohroma CYP3A4 u jetri.

Uticaj drugih lekova na farmakokinetiku etorikoksiba

Glavni metabolički put etorikoksiba zavisi od CYP enzima. Izgleda da CYP3A4 učestvuje u metabolizmu etorikoksiba *in vivo*. Istraživanja *in vitro* ukazuju na to da CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2, i CYP2C19 takođe deluju katalitički u glavnom metaboličkom putu, ali njihovi kvantitativni efekti *in vivo* do sada nisu ispitivani.

Ketokonazol: U primeni kod zdravih dobrovoljaca u dozi od 400 mg jednom dnevno u trajanju od 11 dana ketokonazol, koji je snažan inhibitor izoenzima CYP3A4, nije ispoljio nijedan klinički značajan efekat na farmakokinetiku jednokratne doze od 60 mg etorikoksiba (povećanje vrednosti AUC od 43%).

Vorikonazol i mikonazol: Istovremena primena bilo vorikonazola oralnim putem ili lokalnom primeneom mikonazola u obliku oralnog gela, koji su jaki CYP 3A4 inhibitori, sa etorikoksibom može da dovede do blagog povećanja u izloženosti etorikoksibu, koje se ne smatra klinički značajnim na osnovu objavljenih podataka.

Rifampicin: Tokom istovremene primene etorikoksiba i rifampicina, snažnog induktora CYP enzima, koncentracija etorikoksiba u plazmi smanjuje se za 65%. Ukoliko se etorikoksib primenjuje istovremeno sa rifampicinom zbog ove interakcije može doći do ponovne pojave simptoma. Ovaj podatak može da ukaže na potrebu za povećanjem doze etorikoksiba, ali to se ne preporučuje zbog toga što primena etorikoksiba u dozama većim od preporučenih do sada nije ispitivana u kombinaciji sa rifampicinom (videti odeljak 4.2).

Antacidi: uticaj antacida na farmakokinetiku etorikoksiba nije klinički značajan.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
Nema raspoloživih podataka iz kliničkih ispitivanja o upotrebi etorikoksiba u trudnoći. Istraživanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost leka (videti odeljak 5.3). Kod ljudi nije poznat mogući rizik u trudnoći. Kao i drugi lekovi koji inhibiraju sintezu prostaglandina, etorikoksib može da prouzrokuje atoniju materice i prerano zatvaranje duktus arterioususa u poslednjem trimestru trudnoće. Etorikoksib je kontraindikovan u trudnoći (videti odeljak 4.3). Žene koje zatrudne tokom lečenja etorikoksibom moraju da prekinu uzimanje etorikoksiba.

Dojenje
Neje poznato da li se etorikoksib izlučuje u majčino mleko. Etorikoksib se izlučuje u mleko ženki pacova. Žene koje uzimaju etorikoksib ne smeju da doje (videti odeljke 4.3 i 5.3).

Plodnost
Primena etorikoksiba kao i bilo kojeg drugog leka koji inhibira COX-2 se ne preporučuje kod žena koje pokušavaju da zatrudne.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Pacijenti koji su tokom uzimanja etorikoksiba osetili vrtoglavicu, vertigo ili pospanost treba da se uzdrže od upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Bezbednost etorikoksiba ispitivana je u kliničkim ispitivanjima na 9295 ispitanika uključujući 6757 pacijenta sa OA, RA, hroničnim bolom u donjem delu leđa ili ankilozirajućim spondilitisom (oko 600 pacijenata sa OA ili RA lek je uzimalo godinu dana ili duže).

Profil neželjenih reakcija u kliničkim studijama kod pacijenata sa OA ili RA koji su lečeni etorikoksibom godinu dana i duže bio je sličan.

U kliničkoj studiji akutnog uričkog artritisa pacijenti su primali 120 mg etorikoksiba jednom dnevno tokom osam dana. Profil neželjenih efekata u ovoj studiji bio je uglavnom sličan onome zabeleženom u kombinovanim studijama kod pacijenata sa OA, RA i hroničnim bolom u donjem delu leđa.

U programu ispitivanja bezbednosti za kardiovaskularni sistem, na osnovu zbirnih podataka iz tri klinička ispitivanja u kojima se kao kontrola koristio aktivni lek, 17412 pacijenata dobijalo je etorikoksib (u dozi od 60 mg ili 90 mg) za lečenje OA ili RA, a srednja dužina ispitivanja iznosila je oko 18 meseci. Podaci o bezbednosti leka dobijeni iz ovog programa prikazani su u odeljku 5.1.

U kliničkim studijama ispitivanja akutnog dentalnog bola nakon hirurške intervencije u kojima je uključeno 614 pacijenata lečenih etorikoksibom (dozom od 90 mg ili 120 mg), profil neželjenih dejstava je generalno bio sličan profilu opisanom u kombinovanoj studiji OA, RA i hroničnog bola u donjem delu leđa.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije čija je učestalost bila veća od one u grupi ispitanika koji su primali placebo i koja su zabeležena tokom kliničkih ispitivanja kod pacijenata sa OA, RA, hroničnim bolom u donjem delu leđa ili ankilozirajućim spondilitisom koji su primali dozu od 30 mg, 60 mg ili 90 mg etorikoksiba sve do preporučene doze u trajanju od najviše 12 nedelja; ili u MEDAL Program studijama u trajanju najviše do 3½ godina ili u kratkoročnim studijama za akutni bol u trajanju najviše do 7 dana ili nakon stavljanja leka u promet bila su sledeća (videti Tabelu 1):

Tabela 1

Sistem organa	**Neželjene reakcije**	**Učestalost***
Infekcije i infestacije	alveolarni osteitis	Često
	gastroenteritis, infekcija gornjih disajnih puteva, infekcija urinarnog trakta	Povremeno
Poremećaji krvi i limfnog sistema	anemija (primarno povezana sa krvarenjem iz gastrointestinalnog trakta), leukopenija, trombocitopenija	Povremeno
Poremećaji imunskog sistema	reakcije preosetljivosti‡$^{\beta}$	Povremeno
	angioedem/ anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije, uključujući šok‡	Retko
Poremećaji metabolizma i ishrane	edem/retencija tečnosti	Često
	povećan ili smanjen apetit, povećanje telesne mase	Povremeno
Psihijatrijski poremećaji	anksioznost, depresija, smanjena mentalna sposobnost, halucinacije‡.	Povremeno
	konfuzija‡, uznemirenost‡	Retko
Poremećaji nervnog sistema	vrtoglavica, glavobolja	Često
	disgeuzija, nesanica, parestezija/ hipestezija, somnolencija	Povremeno
Poremećaji oka	zamagljen vid, konjunktivitis	Povremeno
Poremećaji uha i labirinta	tinitus, vertigo	Povremeno
Kardiološki poremećaji	palpitacije, aritmija‡	Često
	atrijalna fibrilacija, tahikardija‡ kongestivna srčana insuficijencija, nespecifične promene na EKG-u, angina pektoris‡, infarkt miokarda‡	Povremeno
Vaskularni poremećaji	hipertenzija	Često
	naleti crvenila, cerebrovaskularni događaji§, tranzitorni ishemijski napad, hipertenzivna kriza‡ vaskulitis‡	Povremeno
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	bronhospazam‡	Često
	kašalj, dispneja, epistaksa (krvarenje iz nosa)	Povremeno
Gastrointestinalni poremećaji	bol u abdomenu	Veoma često

	konstipacija, flatulencija, gastritis, gorušica/refluks želudačne kiseline, dijareja, dispepsija/ epigastrične smetnje, mučnina, povraćanje, ezofagitis, ulceracije u ustima	Često
	abdominalna distenzija, izmenjena peristaltika creva, suva usta, gastroduodenalni ulkus, peptički ulkus uključujući perforacije i krvarenje iz gastrointestinalnog trakta, sindrom iritabilnog creva, pankreatitis‡	Povremeno
Hepatobilijarni poremećaji	povećane vrednosti ALT, povećane vrednosti AST	Često
	hepatitis‡	Retko
	insuficijencija jetre‡ žutica‡	Retko†
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	ekhimoza	Često
	edem lica, pruritus, osip, eritem‡, urtikarija‡	Povremeno
	Stivens-Johnson-ov sindrom‡ toksična epidermalna nekroliza‡ lokalizovana reakcija na mestu primene leka‡	Retko†
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	grčevi/spazam mišića, bol/ukočenost mišićno-koštanog sistema	Povremeno
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	proteinurija, povećana koncentracija kreatinina u serumu otkazivanje bubrega/insuficijencija bubrega‡ (videti odeljak 4.4).	Povremeno
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	astenija/umor, simptomi slični gripu	Često
	bol u grudima	Povremeno
Ispitivanja	Povećana koncentracija uree u krvi, povećana koncentracija kreatin fosfokinaze u serumu, hiperkalemija, povećana koncentracija mokraćne kiseline	Povremeno
	smanjena koncentracija natrijuma u krvi	Retko

*Kategorije učestalosti: definisane su za svaku neželjenu reakciju po učestalosti prijavljivanja u kliničkim studijama: Veoma često (≥ 1/10); Često (≥1/100, <1/10); Povremeno (≥1/1000, <1/100); Retko (≥1/10 000, <1/1000); Veoma retko (<1/10 000)

‡Ove neželjene reakcije su identifikovane tokom post-marketinškog praćenja. Prijavljena učestalost je procenjivana na osnovu najveće frekvence pojavljivanja primećene u objedinjenim podacima iz kliničkih studija po učestalosti i odobrenoj dozi.

†Kategorija učestalosti „retka“ je definisana na osnovu Vodiča za Sažetak karakteristika leka (SmPC guidance, rev.2. Sept.2009) na osnovu gornje granice intervala poverenja od 95% za 0 događaja uzimajući u

obzir broj pacijenata lečenih lekom Arcoxia u analizi podataka iz faze III kliničkih studija objedinjenih po dozi i indikaciji (n=15470).

β Reakcije preosetljivosti obuhvataju termine „alergija“, „alerija na lek“, „preosetljivost na lek“, „preosetljivost“, „preosetljivost koja nije drugačije definisana“, „reakcije preosetljivosti“ i „nespecifične alergije“.

§Analiza podataka iz dugotrajnih, placebom i aktivnim komparatorom kontrolisanih kliničkih ispitivanja pokazala je da su selektivni COX-2 inhibitori povezani sa povećanim rizikom od ozbiljnih trombotičkih arterijskih događaja uključujući infarkt miokarda i moždani udar. Na osnovu postojećih saznanja malo je verovatno da će apsolutni rizik od ovih događaja biti veći od 1% po godini lečenja (povremeni neželjeni efekti).

Prijavljene su i sledeće ozbiljne neželjene reakcije povezane sa primenom NSAIL pa se zbog toga ne mogu isključiti kao mogući neželjeni efekti kod primene etorikoksiba: nefrotoksičnost uključujući intersticijalni nefritis i nefrotski sindrom.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

U kliničkim studijama primena etorikoksiba u jednokratnoj dozi do 500 mg i višekratnim dozama do 150 mg dnevno tokom 21 dana nije pokazala značajne toksične efekte leka. Zabeleženi su slučajevi akutnog predoziranja etorikoksibom, mada u većini slučajeva nisu zabeleženi neželjeni efekti. Najčešće zabeleženi neželjeni događaji bili su u skladu sa profilom bezbednosti etorikoksiba (npr. gastrointestinalni ili kardio-renalni događaji).

U slučaju predoziranja treba primeniti uobičajene suportivne mere poput uklanjanja neapsorbovanog leka iz gastrointestinalnog trakta, uključivanja kliničkog praćenja i uvođenja suportivne terapije ukoliko je to potrebno.

Etorikoksib se ne može ukloniti iz organizma hemodijalizom, nije poznato da li može da se ukloni peritonealnom dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antiinflamatorni i antireumatski proizvodi; koksibi (nestereoidni inhibitori COX - 2)

ATC šifra: M01AH05

Mehanizam dejstva

U kliničkom rasponu doza etorikoksib je oralni, selektivni inhibitor ciklooksigenaze-2 (COX-2).

U kliničkim farmakološkim ispitivanjima i pri dozama od 150 mg na dan lek Arcoxia je dozno-zavisno inhibirao COX-2, a nije imao efekat na COX-1. Etorikoksib nije blokirao sintezu prostaglandina u želucu i nije imao efekat na funkciju trombocita.

Ciklooksigenaza je odgovorna za stvaranje prostaglandina. Poznate su dve izoforme: COX-1 i COX-2. COX-2 je izoforma enzima za koji je dokazano da ga indukuju pro-inflamatorni stimulusi i smatra se da je primarno odgovorna za sintezu prostanoidnih medijatora bola, zapaljenja i povišene telesne temperature. COX-2 ima ulogu i u ovulaciji, implantaciji i zatvaranju duktus arterioususa, regulisanju funkcije bubrega i funkcija centralnog nervnog sistema (indukcija povišene telesne temperature, percepcija bola i kongitivne funkcije). Takođe postoji mogućnost da ima ulogu i u zaceljenju ulkusa. COX-2 je pronađen u tkivu koje okružuje gastrični ulkus kod ljudi, ali njegov značaj u zaceljenju ulkusa nije utvrđen.

Klinička efikasnost i bezbednost

Efikasnost

Kod pacijenata sa osteoartritisom (OA), etorikoksib u dozi od 60 mg jednom dnevno ostvario je značajno poboljšanje u parametrima vezanim za bol i procenu stanja bolesti od strane samog pacijenta. Ovi povoljni efekti uočeni su već drugog dana lečenja i zadržali su se i do 52. nedelje. U ispitivanjima sa etorikoksibom u dozi od 30 mg jednom dnevno pokazana je veća efikasnost etorikoksiba u odnosu na placebo tokom 12 nedelja terapije (korišćena je slična procena kao i u gore navedenim studijama). U studiji ispitivanja raspona doza, etorikoksib u dozi od 60 mg pokazao je značajno veće poboljšanje nego kada se propisivao u dozi od 30 mg, a za sva tri primarna parametra praćenja efikasnosti tokom 6 nedelja terapije. Doza od 30 mg nije ispitivana kod pacijenata sa osteoartritisom ruku.

Kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom (RA), etorikoksib u dozama od 60 mg i 90 mg jednom dnevno ostvario je značajno poboljšanje u parametrima vezanim za bol, zapaljenje i pokretljivost. U studijama koje su procenjivale doze od 60 mg i 90 mg ovi povoljni efekti zadržani su tokom svih 12 nedelja lečenja. U studiji poređenja doze od 60 mg sa dozom od 90 mg, etorikoksib 60 mg jednom dnevno i 90 mg jednom dnevno je bio efikasniji od placeba. Doza od 90 mg je bila superiornija u odnosu na dozu od 60 mg prema opštoj proceni bola od strane pacijenta (engl. *Patient Global Assessment of Pain*, 0-100 mm vizuelna analogna skala) sa prosečnim poboljšanjem od 2,71 mm (95% CI: -4,98 mm, -0,45 mm).

Kod pacijenata sa napadima akutnog uričkog artritisa, etorikoksib je u dozi od 120 mg jednom dnevno u trajanju od osam dana ublažio umereni do jak bol u zglobovima i zapaljenje, a efekti su bili uporedivi sa efektima indometacina primenjenog u dozi od 50 mg tri puta na dan. Ublažavanje bola uočeno je već četiri sata nakon početka lečenja.

Kod pacijenata sa ankilozirajućim spondilitisom, etorikoksib je u dozi od 90 mg jednom dnevno značajno ublažio bol u kičmi, inflamaciju, ukočenost i poboljšao funkciju. Klinički efekti su zapaženi već drugog dana od početka terapije i zadržani su tokom 52 nedelje lečenja. U drugoj studiji u kojoj je ispitivana doza od 60 mg u odnosu na dozu od 90 mg, doze etorikoksiba od 60 mg dnevno i 90 mg dnevno, pokazale su sličnu efikasnost u odnosu na naproksen u dozi od 1000 mg dnevno. Kod pacijenata koji nisu adekvatno odgovorili na dozu od 60 mg dnevno u toku 6 nedelja, povećanje doze na 90 mg dnevno dovelo je do poboljšanja rezultata skora koji meri intenzitet spinalnog bola (0-100 mm vizualno analogna skala) u odnosu na nastavak terapije dozom od 60 mg dnevno, sa prosečnim poboljšanjem od -2,70 mm (95% CI: -4,88 mm, -0,52 mm).

U kliničkoj studiji koja je procenjivala post-opetativni bol u zubima, etorikoksib u dozi od 90 mg je primenjivan jednom dnevno, tokom najviše tri dana. U podgrupi pacijenata sa umerenim bolom na početku ispitivanja, etorikoksib u dozi od 90 mg je pokazao sličan analgetski efekat kao ibuprofen u dozi od 600 mg (16,11 prema 16,39; P=0,722) a veći od efekta kombinovane primene paracetamol/kodein u dozi od 600mg/60mg (11,00;

P<0,001) i placeba (6,84; P<0,001), određivano u odnosu na ukupno ublažavanje bola u toku prvih 6 sati (engl. *total pain relief over the first 6 hours* TOPAR6). Procenat pacijenata koji su prijavili uzimanje leka za brzo ublažavanje bola (engl. *rescue medication*) u toku prvih 24 sata od doziranja bio je 40,8% za etorikoksib u dozi od 90 mg, 25,5% za ibuprofen u dozi od 600 mg na svakih 6 sati i 46,7% za kombinovanu primenu paracetamol/kodein u dozi od 600 mg/60 mg na svakih 6 sati u poređenju sa 76,2% za placebo. U ovoj studiji medijana vremena za početak dejstva (primetno olakšanje bola) nakon primene etorikoksiba u dozi od 90 mg, bilo je 28 minuta nakon doziranja.

Bezbednost

Multinacionalni program dugoročne primene etorikoksiba i diklofenaka u lečenju artritisa (MEDAL)

MEDAL Program je prospektivno dizajniran program kardiovaskularnih ishoda na osnovu zbirnih podataka iz tri randomizovana, dvostruko slepa ispitivanja u kojima se za poređenje koristio aktivni komparator. Ta tri ispitivanja su MEDAL studija i studije EDGE II i EDGE.

Primarni cilj MEDAL studije je bilo utvrđivanje kardiovaskularnih događaja kod 17804 pacijenta sa OA i 5700 pacijenata sa RA koji su dobijali etorikoksib u dozama od 60 mg (OA) ili 90 mg (OA i RA) ili diklofenak u dozi od 150 mg dnevno. Srednje vreme trajanje lečenja bilo je 20,3 meseca (najviše 42,3 meseca, medijana 21,3 meseca). U ovom ispitivanju zabeležene su samo ozbiljne neželjene reakcije, kao i slučajevi prekida lečenja zbog bilo kog neželjenog događaja.

U EDGE i EDGE II studijama poredila se gastrointestinalna podnošljivost etorikoksiba u poređenju sa diklofenakom. EDGE studija je uključivala 7111 pacijenata sa osteoartritisom koji su dobijali etorikoksib u dozi od 90 mg dnevno (doza 1,5 puta veća od preporučene doze za OA) ili diklofenak u dozi od 150 mg dnevno. Srednje vreme trajanja lečenja bilo je 9,1 meseci (najviše 16,6 meseci, medijana 11,4 meseca). EDGE II studija je uključivala 4086 pacijenata sa reumatoidnim artritisom koji su dobijali etorikoksib u dozi od 90 mg dnevno ili diklofenak u dozi od 150 mg dnevno. Srednje trajanje lečenja bilo je 19,2 meseca (najviše 33,1 mesec, medijana 24 meseca).

Prema objedinjenim podacima iz programa MEDAL, 34701 pacijent sa OA ili RA lečeni su u proseku od 17, 9 meseci (najviše 42,3 meseca, medijana 16,3 meseca) pri čemu je oko 12 800 pacijenata primalo terapiju duže od 24 meseca. Pacijenti koji su uključeni u ovaj Program imali su širok opseg kardiovaskularnih i gastrointestinalnih faktora rizika na početku ispitivanja. Iz ispitivanja su isključeni oni pacijenti koji su u skorašnjoj anamnezi imali infarkt miokarda, implementiranjem bajpas graftovima na koronarnim arterijama (engl. *Coronary Artery Bypass Grafting*, CABG), ili pacijenti koji su imali perkutanu koronarnu intervenciju u vremenu od 6 meseci pre početka ispitivanja. U svim ispitivanjima odobrena je upotreba gastroprotektivnih agenasa i malim dozama aspirina.

Sveukupna bezbednost primene leka:
Nije bilo značajne razlike između etorikoksiba i diklofenaka u smislu trombotičkih kardiovaskularnih neželjenih događaja. Kardiorenalni neželjeni događaji češće su uočeni kod pacijenata koji su primali etorikoksib nego kod onih koji su dobijali diklofenak, a ovaj efekat je bio dozno-zavisan (videti dole navedene specifične podatke). Neželjeni efekti na nivou gastrointestinalnog trakta i jetre značajno su češće uočeni kod pacijenata koji su uzimali diklofenak nego kod onih koji su uzimali etorikoksib. Učestalost neželjenih događaja u EDGE i EDGE II studijama, kao i učestalost neželjenih događaja koji su bili ozbiljni ili su rezultirali u okončanju terapije u MEDAL studiji, bila je veća u grupi koja je uzimala etorikoksib nego kod pacijenata koji su uzimali diklofenak.

Rezultati kardiovaskularne bezbednosti:
Učestalost potvrđenih ozbiljnih trombotičnih kardiovaskularnih neželjenih događaja (koji su uključivali kardiološke, cerebrovaskularne i periferne vaskularne događaje) bila je uporediva između etorikoksiba i diklofenaka, a podaci o tome su sumirani u donjoj tabeli. Nije bilo statistički značajnih razlika u učestalosti trombotičkih događaja između etorikoksiba i diklofenaka u svim podgrupama čiji su rezultati analizirani uključujući kategorije pacijenata sa raznolikim kardiovaskularnim rizicima na početku ispitivanja. Kada se odvojeno razmatra, relativni rizik za pojavu potvrđenog trombotičkog kardiovaskularnog ozbiljnog neželjenog događaja kod pacijenata koji su uzimali etorikoksib u dozi od 60 mg ili 90 mg u poređenju sa pacijentima koji

su uzimali diklofenak u dozi od 150 mg, bio je sličan.

Tabela 2: Učestalost potvrđenih trombotičkih kardiovaskularnih događaja (objedinjeni podaci iz MEDAL Programa)			
	Etorikoksib (N = 16819) 25836 pacijent-godina	**Diklofenak (N = 16483) 24766 pacijent-godina**	**Poređenje između dva leka**
	Učestalost† (95% CI)	**Učestalost† (95% CI)**	**Relativni rizik (95% CI)**
Potvrđeni ozbiljni trombotički kardiovaskularni neželjeni događaji			
Po-protokolu	1,24 (1,11; 1,38)	1,30 (1,17; 1,45)	0,95 (0,81; 1,11)
Predviđeni za lečenje	1,25 (1,14; 1,36)	1,19 (1,08; 1,30)	1,05 (0,93; 1,19)
Potvrđeni kardiološki neželjeni događaji			
Po-protokolu	0,71 (0,61; 0,82)	0,78 (0,68; 0,90)	0,90 (0,74; 1,10)
Predviđeni za lečenje	0,69 (0,61; 0,78)	0,70 (0,62; 0,79)	0,99 (0,84; 1,17)
Potvrđeni cerebrovaskularni neželjeni događaji			
Po-protokolu	0,34 (0,28; 0,42)	0,32 (0,25; 0,40)	1,08 (0,80; 1,46)
Predviđeni za lečenje	0,33 (0,28; 0,39)	0,29 (0,24; 0,35)	1,12 (0,87; 1,44)
Potvrđeni periferni vaskularni neželjeni događaji			
Po-protokolu	0,20 (0,15; 0,27)	0,22 (0,17; 0,29)	0,92 (0,63; 1,35)
Predviđeni za lečenje	0,24 (0,20; 0,30)	0,23 (0,18; 0,28)	1,08 (0,81; 1,44)

†Neželjeni događaji na 100 pacijent-godina; CI = interval pouzdanosti
N = ukupan broj pacijenata uključen u populaciju po protokolu

Po-protokolu: svi neželjeni događaji u okviru ispitivane terapije ili u vremenu od 14 dana nakon prekida terapije (isključeni su pacijenti koji su uzimali < 75% svog ispitivanog leka ili koji su više od 10 % vremena uzimali NSAIL a koji nisu bili deo kliničkog ispitivanja).

Predviđeni za lečenje: svi potvrđeni neželjeni događaji sve do kraja ispitivanja (uključujući pacijente koji su moguće bili izloženi intervencijama koje nisu bile deo studije nakon prekida uzimanja ispitivanog leka). Ukupan broj randomizovanih pacijenata, n=17412 na terapiji etorikoksibom i 17289 na terapiji diklofenakom.

Mortalitet usled kardiovaskularnih neželjenih efekata, kao i sveukupni mortalitet bio je sličan kod pacijenata koji su dobijali etorikoksib i onih koji su dobijali diklofenak.

Kardiorenalni događaji:
Oko 50% pacijenata koji su uključeni u MEDAL studiju imali su hipertenziju na početku ispitivanja. Tokom studije učestalost prekida terapije usled neželjenih efekata nastalih usled hipertenzije bila je statistički značajno veća kod etorikoksiba nego kod diklofenaka. Učestalost neželjenih događaja u smislu kongestivne srčane insuficijencije (prekid terapije i ozbiljan neželjeni događaj) dešavala se sa sličnom učestalošću kod pacijenata koji su uzimali etorikoksib u dozi od 60 mg u poređenju sa diklofenakom u dozi od 150 mg, ali je bila veća kod pacijenata koji su uzimali etorikoksib u dozi od 90 mg u poređenju sa diklofenakom u dozi od 150 mg (statistički značajna razlika za etorikoksib u dozi od 90 mg u odnosu na diklofenak u dozi od 150 mg u grupi MEDAL OA). Učestalost potvrđenih neželjenih događaja u smislu kongestivne srčane insuficijencije (događaji koji su bili ozbiljni i rezultirali su u hospitalizaciji pacijenta ili odlasku pacijenta u urgentni centar) nije bila značajno veća kod etorikoksiba u poređenju sa diklofenakom u dozi od 150 mg i ovaj efekat je bio dozno zavisan. Učestalost prekida terapije zbog neželjenih događaja vezanih za edem bila je veća kod etorikoksiba u poređenju sa diklofenakom u dozi od 150 mg i ovaj efekat je bio dozno zavisan (statistički značajan za etorikoksib u dozi od 90 mg, ali ne i za etorikoksib u dozi od 60 mg).

Kardiorenalni podaci u EDGE i EDGE II studijama bili su konzistentni sa onima opisanim u MEDAL studiji.

U individualnim kliničkim studijama iz programa MEDAL, za etorikoksib (u dozama 60 mg ili 90 mg) apsolutna učestalost prekida terapije u bilo kojoj terapijskoj grupi bila je do 2,6% za hipertenziju, do 1,9% za edem i do 1,1% za kongestivnu srčanu insuficijenciju pri čemu je veća učestalost prekida terapije zabeležena kod etorikoksiba u dozi od 90 mg nego kod etorikoksiba u dozi od 60 mg.

Rezultati o gastrointestinalnoj podnošljivosti dobijeni iz Programa MEDAL:
Značajno manja učestalost prekida terapije za bilo koji klinički gastrointestinalni događaj (npr. dispepsija, abdominalni bol, ulkus) uočena je kod upotrebe etorikoksiba u poređenju sa upotrebom diklofenaka u sve tri studije MEDAL Programa. Učestalost prekida terapije usled kliničkih neželjenih efekata na gastrointestinalni trakt na 100 pacijent-godina, a tokom celog perioda studije bila je: 3,23 za etorikoksib i 4,96 za diklofenak u MEDAL studiji; 9,12 za etorikoksib i 12,28 za diklofenak u EDGE studiji i 3,71 za etorikoksib i 4,81 za diklofenak u EDGE II studiji.

MEDAL Program – rezultati bezbednosti za gastrointestinalni trakt:
Sveukupni neželjeni efekti na nivou gornjeg dela gastrointestinalnog trakta definisani su kao perforacije, ulkusi i krvarenje. Podgrupa sveukupnih neželjenih događaja u gornjem delu gastrointestinalnog trakta za koje se smatralo da su komplikovani uključivala je perforacije, opstrukcije i komplikovano krvarenje iz GI trakta; podgrupa neželjenih događaja u gornjem delu gastrointestinalnog trakta za koje se smatralo da nisu komplikovani uključivala je nekomplikovano krvarenje iz GI trakta i nekomplikovane ulceracije. Značajno manja učestalost sveukupnih neželjenih događaja u gornjem delu gastrointestinalnog trakta zabeležena je u grupi koja je uzimala etorikoksib u poređenju sa pacijentima koji su uzimali diklofenak. Nije bilo značajne razlike između etorikoksiba i diklofenaka u učestalosti komplikovanih događaja. U podgrupi slučajeva krvarenja u gornjem delu GI trakta (i komplikovano i nekomplikovano) nije bilo značajne razlike između etorikoksiba i diklofenaka. Prednost etorikoksiba u poređenju sa diklofenakom u smislu efekata na gornji deo GI, a kod pacijenata koji su istovremeno uzimali acetilsalicilnu kiselinu u malim dozama (oko 33% pacijenata), nije bio statistički značajan.

Učestalost potvrđenih komplikovanih i nekomplikovanih neželjenih događaja u gornjem delu GI trakta na 100 pacijent-godina (perforacije, ulceracije i krvarenja - PUK) bila je 0,67 (95% CI 0,57; 0,77) za etorikoksib i 0,97 (95% CI 0,85; 1,10) za diklofenak iz čega proizilazi da je relativni rizik bio 0,69 (95% CI 0,57; 0,83).

Procenjena je i učestalost potvrđenih neželjenih događaja u gornjem delu GI trakta kod starijih pacijenata i najveće smanjenje zabeleženo je kod pacijenata starosti ≥ 75 godina [1,35 (95% CI 0,94; 1,87) u odnosu na 2,78 (95% CI 2,14; 3,56)] događaja na 100 pacijent-godina za etorikoksib, odnosno diklofenak.

Učestalost potvrđenih kliničkih neželjenih događaja u donjem delu GI trakta (perforacija tankog ili debelog creva, opstrukcija ili krvarenje – POK) nije bila značajno različita između etorikoksiba i diklofenaka.

Rezultati bezbednosti primenom MEDAL Programa – koji se odnose na jetru:
Etorikoksib je u poređenju sa diklofenakom bio povezan sa statistički značajno ređim prekidom učešća u ispitivanju zbog neželjenih efekata na jetru. U zbirnim rezultatima iz MEDAL Programa, 0,3% pacijenata koji su uzimali etorikoksib i 2,7% pacijenata koji su lečeni diklofenakom morali su da prekinu terapiju zbog pojave neželjenih efekata na jetru. Učestalost na 100 pacijent-godina bila je 0,22 za etorikoksib i 1,84 za diklofenak ($p < 0,001$ za etorikoksib u odnosu na diklofenak). Međutim, većina neželjenih događaja na jetru u okviru MEDAL Programa nije bila ozbiljna.

<u>Dodatni podaci o bezbednosti primene vezani uz trombotičke kardiovaskularne događaje</u>
U kliničkim studijama, isključujući studije MEDAL Programa, oko 3100 pacijenata je uzimalo etorikoksib u dozi od ≥ 60 mg na dan u trajanju od 12 nedelja ili duže. Nisu zabeležene vidljive razlike u učestalosti potvrđenih ozbiljnih trombotičkih kardiovaskularnih događaja između pacijenata koji su uzimali etorikoksib u dozi od ≥ 60 mg na dan, onih koji su primali placebo ili onih koji su uzimali NSAIL, osim naproksena. Razlike u učestalosti ovih događaja bile su međutim veće kod pacijenata koji su uzimali etorikoksib u poređenju sa onima koji su primali naproksen u dozi od 500 mg dva puta dnevno. Različit efekat na sprečavanje agregacije trombocita između nekih NSAIL koji inhibiraju COX-1 i selektivnih inhibitora izoenzima COX-2 može da bude klinički značajan kod pacijenata sa rizikom od razvoja trombo-embolijskih događaja. Selektivni COX-2

inhibitori smanjuju stvaranje sistemskog (a time verovatno i endotelnog) prostaciklina a da pri tome ne utiču na tromboksan u trombocitima. Do sada nije utvrđen klinički značaj ovih zapažanja.

Dodatni podaci o bezbednosti primene vezani za gastrointestinalni trakt
U dve 12-nedeljne, dvostruko slepe, endoskopske studije, kumulativna učestalost gastroduodenalnih ulceracija bila je značajno manja kod pacijenata koji su lečeni etorikoksibom u dozi od 120 mg jednom dnevno nego kod pacijenata koji su lečeni ili naproksenom u dozi od 500 mg dva puta na dan ili ibuprofenom u dozi od 800 mg tri puta na dan. Etorikoksib je, u poređenju sa grupom koja je primala placebo, imao veću učestalost ulceracija.

Ispitivanje funkcije bubrega kod starijih pacijenata
U randomizovanom, dvostruko slepom, placebom kontrolisanom ispitivanju paralelnih grupa, procenjeni su efekti petnaestodnevnog lečenja etorikoksibom (dozom od 90 mg), celekoksibom (dozom od 200 mg dva puta na dan), naproksenom (dozom od 500 mg dva puta na dan) i placebom na izlučivanje natrijuma urinom, krvni pritisak i druge parametre funkcije bubrega kod pacijenata starosti između 60 i 85 godina kod kojih je unos natrijuma preko hrane ograničen na 200 mEq na dan. Tokom dve nedelje lečenja, etorikoksib, celekoksib i naproksen ispoljili su slične efekte na izlučivanje natrijuma urinom. U odnosu na placebo, sva tri aktivna poredbena leka su dovela do povećanja sistolnog krvnog pritiska. Međutim, 14.-og dana lečenja povećanje sa etorikoksibom bilo je statistički značajno različito u poređenju sa celekoksibom i naproksenom (srednja promena od početne vrednosti sistolnog krvnog pritiska: etorikoksib 7,7 mmHg, celekoksib 2,4 mmHg, naproksen 3,6 mmHg).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija
Etorikoksib se dobro resorbuje nakon oralne upotrebe. Apsolutna bioraspoloživost iznosi približno 100%. Nakon upotrebe doze od 120 mg jednom dnevno, u stanju dinamičke ravnoteže, natašte, kod odraslih osoba, za postizanje maksimalne koncentracije u plazmi (geometrijska srednja vrednost C_{max}= 3,6 mikrograma/ml) bilo je potrebno oko jedan sat (T_{max}). Srednja geometrijska vrednost površine ispod krive (AUC_{0-24h}) iznosila je 37,8 mikrograma•hr/ml. Farmakokinetika etorikoksiba je linearna za ceo raspon kliničkih doza.

Primena etorikoksiba u dozi od 120 mg sa hranom (punomasni obrok) nije uticala na stepen resorpcije etorikoksiba. Međutim, promenila se brzina resorpcije što je dovelo do 36%-tnog sniženja vrednosti C_{max} i povećanja T_{max} za 2 sata. Ovi podaci se ne smatraju klinički značajnim. U kliničkim ispitivanjima etorikoksib je primenjivan bez obzira na unos hrane.

Distribucija
U opsegu koncentracija od 0,05 do 5 mikrograma/ml oko 92% etorikoksiba se vezuje za proteine plazme kod ljudi. Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (V_{dss}) kod ljudi je iznosio oko 120 l.

Etorikoksib prolazi kroz placentarnu barijeru kod ženki pacova i kunića, a kod pacova prolazi i kroz krvno-moždanu barijeru.

Biotransformacija
Etorikoksib se u visokom stepenu metaboliše, a manje od 1% izvornog leka može se pronaći u urinu. Glavni metabolički put kojim nastaje 6'-hidroksimetilni derivat katalizuju CYP enzimi. Izgleda da je CYP3A4 uključen u metabolizam etorikoksiba *in vivo*. Istraživanja *in vitro* ukazuju na to da i CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2, i CYP2C19 mogu da katalizuju glavni metabolički put ali do sada nisu istraženi njihovi kvantitativni efekti *in vivo*.

Kod čoveka je uočeno pet metabolita. Glavni metabolit je 6'-karboksil kiselinski derivat etorikoksiba koji nastaje daljom oksidacijom 6'-hidroksimetil derivata. Ti glavni metaboliti leka ili nisu pokazali merljive efekte ili su imali vrlo slabe efekte kao COX-2 inhibitori. Nijedan od tih metabolita ne inhibira COX-1.

Eliminacija

Nakon jednokratne intravenske primene 25 mg radioaktivno-obeleženog etorikoksiba kod zdravih dobrovoljaca, 70% radioaktivnosti je nađeno u urinu a 20% u fecesu, uglavnom u obliku metabolita. Manje od 2% nađeno je u nepromenjenom obliku.

Etorikoksib se iz organizma izlučuje gotovo isključivo kao metabolit putem bubrega. Koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže etorikoksiba postižu se unutar sedam dana pri dozi od 120 mg jednom dnevno uz opseg akumulacije od oko 2 što odgovara poluvremenu eliminacije od oko 22 sata. Procenjuje se da je klirens leka iz plazme oko 50 ml/min nakon intravenske primene doze od 25 mg.

Specijalne populacije/karakteristike pacijenata

Stariji pacijenti: Farmakokinetika leka kod starijih pacijenata (65 godina i stariji) slična je onoj kod mlađih osoba.

Pol: Farmakokinetika etorikoksiba slična je kod žena i muškaraca.

Oštećenje funkcije jetre: Srednja vrednost AUC kod pacijenata sa blagim oštećenjem jetre (*Child-Pugh* klasa 5-6) koji su primali etorikoksib u dozi od 60 mg jednom dnevno bila je za oko 16% veća nego kod zdravih dobrovoljaca na istom režimu lečenja. Srednja vrednost AUC kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* klasa 7-9) koji su primali etorikoksib u dozi od 60 mg *svaki drugi dan* bila je slična onoj kod zdravih dobrovoljaca koji su uzimali etorikoksib u dozi od 60 mg jednom dnevno. Etorikoksib u dozi od 30 mg jednom dnevno nije ispitivan u ovoj populaciji. Nema kliničkih ili farmakokinetičkih podataka kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* klasa ≥ 10) (videti odeljke 4.2 i 4.3).

Oštećenje funkcije bubrega: Kod pacijenata sa umerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega i kod bubrežnih bolesnika u terminalnom stadijumu na hemodijalizi, farmakokinetika primene jednokratne doze etorikoksiba od 120 mg nije bila značajno različita od one kod zdravih dobrovoljaca. Hemodijaliza je samo zanemarljivo doprinela eliminaciji leka (klirens putem dijalize je oko 50 ml/min) (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Pedijatrijska populacija: Farmakokinetika etorikoksiba kod pedijatrijskih pacijenata (ispod 12 godina starosti) nije ispitivana.

U farmakokinetičkoj studiji leka kod adolescenata (n=16) (uzrasta od 12 do 17 godina), farmakokinetika kod adolescenata sa telesnom masom od 40 do 60 kg koji su primali etorikoksib u dozi od 60 mg jednom dnevno i farmakokinetika kod adolescenata telesne mase veće od 60 kg koji su uzimali dozu od 90 mg jednom dnevno bila je slična farmakokinetici leka kod odraslih osoba koji su primali etorikoksib u dozi od 90 mg jednom dnevno. Bezbednost i efikasnost etorikoksiba kod pedijatrijskih pacijeneta nije utvrđena (videti odeljak 4.2).

5.3. Pretkliničke podaci o bezbednosti leka

U pretkliničkim studijama etorikoksib nije ispoljio genotoksični efekat. Na miševima nije uočen kancerogeni efekat. Nakon dvogodišnje svakodnevne sistemske primene doza dva puta većih od dnevne doze za ljude (90 mg), na osnovu sistemske izloženosti, kod pacova je došlo do razvoja hepatocelularnog adenoma i adenoma folikularnih ćelija štitaste žlezde. Smatra se da su hepatocelularni adenomi i adenomi folikularnih ćelija štitaste žlezde posledica indukcije CYP enzima u jetri, mehanizma koji je specifičan za pacove. Primena etorikoksiba kod ljudi nije uzrokovala indukciju enzima CYP3A u jetri.

Na pacovima je toksičnost etorikoksiba za nivou gastrointestinalnog trakta rasla sa povećanjem doze i dužinom primene. U ispitivanju toksičnosti u trajanju od 14 nedelja, etorikoksib je primenjen u dozama koje su bile veće od terapijskih doza za ljude i izazvao je ulceracije u gastrointestinalnom traktu. U ispitivanjima toksičnosti u trajanju od 53 i 106 nedelja, zabeležene su ulceracije u gastrointestinalnom traktu nakon primene doza koje su uporedive sa terapijskim dozama za ljude. Nakon primene velikih doza na psima zabeleženi su poremećaji u gastrointestinalnom traktu i bubrezima.

Etorikoksib nije ispoljio teratogeno dejstvo u ispitivanjima reproduktivne toksičnosti na pacovima u dozama od 15 mg/kg na dan (doza koja kod pacova odgovara dozi od oko 1,5 puta većoj od preporučene dnevne doze za ljude koja iznosi 90 mg kod sistemske primene). Na kunićima je zabeleženo povećanje kardiovaskularnih malformacija povezanih sa primenom leka u dozama koje su bile manje od dnevne doze za ljude (90 mg). Međutim, nisu zabeležene spoljne malformacije ili malformacije skeleta fetusa povezane sa primenom leka. Na pacovima i kunićima je zabeleženo dozno zavisno povećanje pobačaja nakon primene doza koje su bile veće ili jednake 1,5 puta većim dozama od onih kod ljudi (videti odeljke 4.3 i 4.6).

Etorikoksib se izlučuje u mleko ženki pacova u koncentracijama koje su približno dva puta veće od onih u plazmi. Mladunčad ženki pacova koje su za vreme laktacije primale etorikoksib zabeležen je gubitak telesne mase.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Arcoxia, 60 mg, film tablete
Jezgro tablete:
Kalcijum-hidrogenfosfat, bezvodni
Kroskarmeloza-natrijum
Magnezijum-stearat
Celuloza, mikrokristalna

Film obloga tablete:
Karnauba vosak
Boja: Opadry® II Green 39K11520
Laktoza, monohidrat
Hipromeloza
Titan-dioksid (E 171)
Triacetin
Indigo Carmine Lake (E132)
Gvožđe(III)-oksid, žuti (E172)

Arcoxia, 90 mg, film tablete
Jezgro tablete:
Kalcijum-hidrogenfosfat, bezvodni
Kroskarmeloza-natrijum
Magnezijum-stearat
Celuloza, mikrokristalna

Film obloga tablete:
Karnauba vosak
Boja: Opadry® II White 39K18305
Laktoza, monohidrat
Hipromeloza
Titan-dioksid (E 171)
Triacetin

Arcoxia, 120 mg, film tablete
Jezgro tablete:
Kalcijum-hidrogenfosfat, bezvodni
Kroskarmeloza-natrijum
Magnezijum-stearat
Celuloza, mikrokristalna

Film obloga tablete:
Karnauba vosak
Boja: Opadry® II Green 39K11529
Laktoza, monohidrat
Hipromeloza
Titan-dioksid (E 171)
Triacetin
Indigo Carmine Lake (E132)
Gvožđe(III)-oksid, žuti (E172)

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenjivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka je OPA/Al/PVC – Al blister sa 7 film tableta.
Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi blister sa 7 film tableta i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

ORGANON D.O.O.
Milutina Milankovića 7Đ, Beograd – Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Arcoxia, 60 mg, film tablete: 001593709 2025 od 24.02.2026.
Arcoxia, 90 mg, film tablete: 001593826 2025 od 24.02.2026.
Arcoxia, 120 mg, film tablete: 001593899 2025 od 24.02.2026.

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Arcoxia, 60 mg, film tablete:
Arcoxia, 90 mg, film tablete:
Arcoxia, 120 mg, film tablete:
Datum prve dozvole: 18.05.2010.
Datum obnove dozvole: 24.02.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Februar, 2026.

Napomena: Ovaj Sažetak karakteristika leka je korigovan u skladu sa Rešenjem o ispravci broj: 002066756 2026 59010 003 000 515 052 od 07.05.2026.