

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Etoxib[®], 30 mg, film tablete
Etoxib[®], 60 mg, film tablete
Etoxib[®], 90 mg, film tablete
Etoxib[®], 120 mg, film tablete

INN: etorikoksib

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 30 mg, 60 mg, 90 mg ili 120 mg etorikoksiba.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Etoxib, 30 mg, film tablete: okrugle (prečnika 6 mm), blago bikonveksne, film tablete bele boje, fasetiranih ivica.

Etoxib, 60 mg, film tablete: okrugle (prečnika 8 mm), blago bikonveksne, film tablete braonkasto žute boje, fasetiranih ivica sa utisnutom oznakom "60" na jednoj strani tablete.

Etoxib, 90 mg, film tablete: okrugle (prečnika 9 mm), blago bikonveksne film tablete ružičaste boje, fasetiranih ivica, sa utisnutom oznakom "90" na jednoj strani tablete.

Etoxib, 120 mg, film tablete: okrugle (prečnika 10 mm), blago bikonveksne film tablete braonkasto-crvene boje, fasetiranih ivica sa utisnutom podeonom linijom na jednoj strani tablete. Podeona linija nije namenjena lomljenju tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Etoxib je indikovao za primenu kod odraslih i adolescenata uzrasta od 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 Etoxib je indikovao za primenu kod odraslih i adolescenata uzrasta od 16 godina i starijih, za kratkoročno ublažavanje umerenih bolova 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 sa davanjem većih doza i dužom primenom etorikoksiba pa terapiju treba ograničiti na najkraći mogući period i najmanju efektivnu dnevnu dozu leka. Periodično 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.

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 leka. Kada je pacijent klinički stabilizovan, smanjenje doze na 60 mg jednom dnevno može biti 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 leka. Kada se pacijent klinički stabilizuje, smanjenje doze na 60 mg jednom dnevno može biti odgovarajuće. Ukoliko ne dođe do poboljšanja, potrebno je razmotriti primenu drugih terapijskih opcija.

Terapija akutnog bola

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

Akutni urički artritis

Preporučena doza je 120 mg jednom dnevno. U kliničkom ispitivanju akutnog uričkog artritisa, etorikoksib je primenjivan tokom 8 dana.

Postoperativni bolovi nakon stomatološke intervencije

Preporučena doza je 90 mg jednom dnevno, ograničeno najduže na 3 dana. Nekim pacijentima može biti potrebna dodatna postoperativna analgezija uz leka Etoxib tokom trodnevnog perioda terapije.

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

Doza za OA ne treba da bude veća od 60 mg na dan.

Doza za RA i ankilozirajući spondilitis ne treba da bude veća od 90 mg na dan.

Doza za akutni urički artritis ne treba da bude veća od 120 mg na dan, a terapija je ograničena na najviše 8 dana.

Doza za postoperativne akutne bolove nakon stomatološke intervencije ne treba da bude veća od 90 mg dnevno, ograničeno na najviše 3 dana.

Posebne populacije

Stariji pacijenti

Nije potrebno prilagođavati dozu kod starijih pacijenata. Kao i kod primene drugih lekova, potreban je oprez 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) ne treba prekoračiti dozu od 60 mg jednom dnevno. Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* klasa 7-9), bez obzira na indikaciju, ne treba prekoračiti dozu 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 terapiji pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* klasa ≥ 10) i stoga je primena leka kod ovih pacijenata kontraindikovana (videti odeljke 4.3, 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata sa klirensom kreatinina ≥ 30 mL/min nije potrebno prilagođavati dozu 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 Etoxib se primenjuje oralno i može da se uzima sa hranom ili bez nje. Početak dejstva leka može da nastupi brže ako se lek Etoxib uzme bez hrane. Takav način primene treba razmotriti kada postoji potreba za brzim ublažavanjem simptoma.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnu supstancu 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, nazalni polipi, angioneurotski edem, urtikarija ili alergijske reakcije.
- Trudnoća i dojenje (videti odeljke 4.6 i 5.3).
- Teško oštećenje funkcija jetre (albumin u serumu < 25 g/L ili *Child-Pugh* klasa ≥ 10).
- Procenjeni bubrežni klirens kreatinina < 30 mL/min.
- Deca i adolescenti ispod 16 godina starosti.
- Inflamatorna bolest creva.
- Kongestivna srčana insuficijencija (NYHA klase II-IV).
- Pacijenti sa hipertenzijom kod kojih je krvni pritisak perzistentno iznad 140/90 mmHg i nije odgovarajuće kontrolisan.
- Potvrđena ishemijska bolest srca, bolest perifernih arterija i/ili cerebrovaskularna bolest.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Uticaj na gastrointestinalni trakt

Kod pacijenata koji su bili na terapiji 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 dejstava 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 po gastrointestinalni trakt između selektivnih COX-2 inhibitora + acetilsalicilna kiselina u odnosu na kombinaciju NSAIL + acetilsalicilna kiselina (videti odeljak 5.1).

Uticaj 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 stoga 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 antitrombotički efekat. Stoga se ne sme prekidati antitrombotička terapija (videti odeljke 4.5 i 5.1).

Uticaj 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 bubrežima 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 bubrežne funkcije.

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, (NSAIL), uključujući i etorikoksib, mogu biti povezani sa novom pojavom ili rekurentnom kongestivnom srčanom insuficijencijom. Za informacije o dozno-zavisnom odgovoru na etorikoksib videti odeljak 5.1. Poseban oprez treba primeniti kod pacijenata koji u anamnezi imaju insuficijenciju srca, disfunkciju leve komore ili hipertenziju, kao i kod pacijenata koji su iz bilo kog razloga prethodno imali edem. Ako se pojave klinički pokazatelji pogoršanja stanja kod ovih pacijenata moraju se preduzeti odgovarajuće mere uključujući i prekid terapije etorikoksibom.

Primena etorikoksiba može da bude povezana sa težim oblikom i učestalijom hipertenzijom nego kod primene nekih drugih NSAIL i selektivnih COX-2 inhibitora, a posebno kod primene velikih doza leka. Stoga, 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 započinjanja terapije i periodično posle toga. Ako dođe do značajnog porasta krvnog pritiska treba razmotriti uvođenje alternativne terapije.

Uticaj na jetru

Povišene vrednosti 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 mg, 60 mg 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. Ako se pojave znaci insuficijencije jetre ili se ponove neuobičajeni nalazi testova funkcije jetre (tri puta veći od gornje granice normale) terapija etorikoksibom mora da se prekine.

Ostala dejstva

Ako tokom trajanja terapije dođe do pogoršanja funkcije bilo kog 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.

Potreban je oprez prilikom započinjanja terapije etorikoksibom kod pacijenata sa dehidracijom. Preporučuje se da se pacijent rehidrira pre započinjanja terapije etorikoksibom.

Tokom praćenja neželjenih efekata nakon stavljanja leka u promet vrlo su retko prijavljene ozbiljne kožne reakcije od kojih su neke bile sa smrtnim ishodom, uključujući eksfolijativni dermatitis, *Stevens-Johnson* 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 događaja na početku 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 kožnih reakcija kod pacijenata koji su u anamnezi imali alergiju na neki lek. Pri prvoj pojavi osipa na koži, oštećenja sluznice ili drugih znakova preosetljivosti treba odmah prekinuti terapiju etorikoksibom.

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

Potreban je 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).

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Farmakodinamske interakcije:

Oralni antikoagulansi: kod ispitanika koji su na hroničnoj terapiji varfarinom, 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). Stoga, kod pacijenata koji uzimaju oralne antikoagulanse treba pažljivo pratiti protrombinsko vreme INR, a posebno u prvim danima terapije 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 antihipertenzivnih lekova. Kod nekih pacijenata sa kompromitovanom bubrežnom funkcijom (na primer kod dehidriranih pacijenata ili starijih pacijenata sa kompromitovanom bubrežnom funkcijom), istovremena primena ACE inhibitora ili angiotenzin II antagonista i inhibitora ciklooksigenaze može dovesti do daljeg pogoršanja bubrežne funkcije 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. Stoga 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 istovremene terapije i periodična kontrola tokom trajanja te terapije.

Acetilsalicilna kiselina: U studiji sa zdravim ispitanicima, 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 primenjuje istovremeno sa acetilsalicilnom kiselinom u dozama koje se daju u kardiovaskularnoj profilaksi (manje doze acetilsalicilne kiseline). Međutim, u poređenju sa primenom samog etorikoksiba, istovremena primena manjih doza acetilsalicilne kiseline i etorikoksiba može da poveća učestalost ulceracija u gastrointestinalnom traktu ili drugih komplikacija. Ne preporučuje se istovremena primena 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:

Uticaj etorikoksiba na farmakokinetiku drugih lekova

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

Metotreksat: U dve studije ispitivano je delovanje etorikoksiba u dozama od 60 mg, 90 mg, ili 120 mg jednom dnevno tokom sedam dana kod pacijenata koji su za lečenje reumatoidnog artritisa primali metotreksat u dozama od 7,5 mg do 20 mg jednom nedeljno. U dozama od 60 mg 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 bubrežni klirens za 13%. Stoga se kod istovremene primene sa etorikoksibom preporučuje odgovarajući monitoring toksičnih efekata povezanih sa metotreksatom.

Oralni kontraceptivi: Prilikom istovremene primene etorikoksiba u dozi od 60 mg sa oralnim kontraceptivom koji sadrži 35 mikrograma etinilestradiola (EE) i 0,5 mg do 1 mg noretindrona u trajanju od 21 dan, došlo je do povećanja vrednosti PIK_{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, dovela je do povećanja vrednosti PIK_{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 izloženosti etinilestradiolu može da dovede do učestalijih neželjenih događaja povezanih sa oralnim kontraceptivima (na primer venski tromboembolijski događaj kod žena iz rizičnih grupa).

Hormonska supstitucionna terapija: Primena etorikoksiba u dozi od 120 mg sa hormonskom supstitucionom terapijom koja se sastoji od konjugovanih estrogena (0,625 mg PREMARINTM) tokom 28 dana, povećala je prosečnu vrednost PIK_{0-24h} u stanju dinamičke ravnoteže nekonjugovanog estrona (41%), ekvilina (76%) i 17- β -estradiola (22%). Efekti preporučenih doza etorikoksiba za hroničnu terapiju (30 mg, 60 mg i 90 mg) nisu ispitivani. Efekat etorikoksiba u dozi od 120 mg na izloženost (PIK_{0-24h}) estrogenskim komponentama leka PREMARIN bio je manji od polovine efekta zabeleženog kod primene leka PREMARIN u monoterapiji i kada je doza bila povećana sa 0,625 mg 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 izloženosti estrogenu može da poveća rizik od pojave neželjenih događaja 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 PIK_{0-24h} u stanju dinamičke ravnoteže digoksina u plazmi ili eliminaciju digoksina putem bubrega. Došlo je do povećanja maksimalne koncentracije digoksina (C_{max}) (oko 33%). Kod većine ispitanika ovo povećanje generalno nije značajno. Ipak, kod istovremene primene sa etorikoksibom treba pratiti pacijente sa visokim rizikom od toksičnog delovanja digoksina.

Uticaj etorikoksiba na lekove koji se metabolišu posredstvom sulfotransferaza

Etorikoksib inhibira dejstvo 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 primeniti oprez kod istovremene primene etorikoksiba sa drugim lekovima koji se kod ljudi primarno metabolišu posredstvom sulfotransferaza (npr. oralni salbutamol i minoksidil).

Uticaj 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 ispitanika, a na osnovu eritromicinskog testa izdaha, procenjeno je da etorikoksib u dozi od 120 mg na dan nije uticao na aktivnost izoenzima CYP3A4 u jetri.

Uticaj drugih lekova na farmakokinetiku etorikoksiba

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

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

Vorikonazol i mikonazol: Istovremena primena bilo vorikonazola oralno ili mikonazol oralnog gela topikalno, koji su jaki CYP3A4 inhibitori, sa etorikoksibom, može da dovede do neznatnog 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 snizila se za 65%. Ako se etorikoksib primenjuje zajedno 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 primeni etorikoksiba u trudnoći. Studije na životinjama su pokazale 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 arteriosus-a* u poslednjem trimestru trudnoće. Etorikoksib je kontraindikovano u trudnoći (videti odeljak 4.3). Žene koje zatrudne tokom terapije etorikoksibom moraju da prekinu primenu etorikoksiba.

Dojenje

Nije 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, ne preporučuje se kod žena koje planiraju da zatrudne.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Pacijenti koji su tokom uzimanja etorikoksiba osetili ošamućenost, vrtoglavicu ili pospanost ne treba da upravljaju vozilima i da rukuju mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Bezbednost etorikoksiba ispitivana je u kliničkim ispitivanjima na 7152 ispitanika uključujući 4614 pacijenta sa OA, RA, hroničnim bolom u donjem delu leđa ili ankilozirajućim spondilitisom (oko 600 pacijenata sa OA ili RA lek je primalo godinu dana ili duže).

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

U kliničkoj studiji akutnog uričnog artritisa pacijenti su primali 120 mg etorikoksiba jednom dnevno tokom 8 dana. Profil neželjenih dejstava 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 dobijao aktivni komparator, 17412 pacijenata dobijalo je etorikoksib za terapiju OA ili RA, a srednja dužina ispitivanja iznosila je oko 18 meseci. Podaci o bezbednosti leka dobijeni iz ovog programa videti u odeljku 5.1.

U kliničkim studijama u kojima je ispitivan postoperativni bola nakon stomatološke intervencije, uključeno je 614 pacijenata koji su primali etorikoksibom (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

Neželjena dejstva 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 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 3,5 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.

Klasa sistema organa	Neželjene reakcije	Učestalost*
Infekcije i infestacije	alveolarni osteitis	Često
	gastroenteritis, infekcija gornjih disajnih puteva, infekcija urinarnog trakta	Povremeno
Poremećaj krvi i limfnog sistema	anemija (primarno povezana sa krvarenjem iz gastrointestinalnog trakta), leukopenija, trombocitopenija	Povremeno
Poremećaj imunskog sistema	reakcije preosetljivosti ^{†‡}	Povremeno
	angioedem/ anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije, uključujući šok [‡]	Retko
Poremećaji metabolizma i ishrane	edem/retencija tečnosti	Često
	povećan ili smanjen apetit, porast telesne mase	Povremeno
Psihijatrijski poremećaji	anksioznost, depresija, smanjena mentalna aktivnost, halucinacije [‡] .	Povremeno
	konfuzija [‡] , uznemirenost [‡]	Retko
Poremećaji nervnog sistema	ošamućenost, glavobolja	Često
	disgeuzija, insomnija, 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 pectoris‡, 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	abdominalni bol	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	povišena vrednost ALT, povišena vrednost AST	Često
	hepatitis‡	Retko
	insuficijencija jetre‡ žutica‡	Retko†
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	ekhimoza	Često
	edem lica, svrab, osip, eritem‡, urtikarija‡	Povremeno
	Stevens-Johnson sindrom‡ toksična epidermalna nekroliza‡ lokalizovana reakcija na mestu primene leka‡	Retko†
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	grčevi/stezanja u mišićima, bol/ukočenost mišićno-koštanog sistema	Povremeno
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	proteinurija, povišene vrednosti kreatinina u serumu, oštećenje funkcije 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	povišena koncentracija urea u krvi, povišena vrednost kreatin fosfokinaza, hiperkalemija, povišena koncentracija mokraćne kiseline	Povremeno
	snižen nivo natrijuma u krvi	Retko
*Kategorije učestalosti: definisane su za svako neželjeno dejstvo po incidenci prijavljivanja u kliničkim studijama: Veoma često ($\geq 1/10$); Često ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Povremeno ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); Retko ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); Veoma retko ($< 1/10000$). ‡Ove neželjene reakcije su identifikovane tokom postmarketinškog praćenja. Prijavljena učestalost je procenjena na osnovu najveće frekvence pojavljivanja primećene u objedinjenim podacima iz kliničkih studija po indikaciji i odobreno dozi. †Kategorija učestalosti „retka“ je definisana na osnovu Vodiča za Sažetak karakteristika leka (<i>SmPC guidance, rev.2. Sept.2009</i>) na osnovu gornje granice intervala pouzdanosti od 95% za 0 događaja uzimajući u obzir broj pacijenata koji su dobijali lek etorikoksib 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, placebo i aktivnim komparatorom kontrolisanih kliničkih ispitivanja pokazala je da su selektivni COX-2 inhibitori povezani sa povećanim rizikom od ozbiljnih trombotskih 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 (kategorija učestalosti neželjenih dejstava „povremena“).		

Prijavljena su i sledeća ozbiljna neželjena dejstva povezana 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

Simptomi

U kliničkim studijama, primena etorikoksiba u pojedinačnoj dozi do 500 mg i ponovljenim dozama do 150 mg na dan 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 konzistentni za profilom bezbednosti etorikoksiba (na primer gastrointestinalni ili kardioresnalni događaji).

Terapija

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: Nesteroidni antiinflamatorni i antireumatski proizvodi; koksibi
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, etorikoksib 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 proinflamatorni stimulusi i smatra se da je primarno odgovoran za sintezu prostanoidnih medijatora bola, zapaljenja i povišene telesne temperature. COX-2 ima ulogu i u ovulaciji, implantaciji i zatvaranju duktus arteriosusa, regulisanju bubrežne funkcije 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 gastrički 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 terapije i zadržali su se i do 52. nedelje. U ispitivanjima sa etorikoksibom u dozi od 30 mg jednom dnevno pokazana je veća efikasnost etorikoksiba od efikasnosti placeba tokom 12 nedelja terapije (korišćena je slična procena kao i u gore navedenim studijama). U ispitivanju raspona doza, etorikoksib u dozi od 60 mg pokazao je značajno veće poboljšanje nego kada se davao 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 dozi od 60 mg i 90 mg jednom dnevno ostvario je značajno poboljšanje u parametrima vezanim za bol, zapaljenje i pokretljivost ispitanika. U studijama u kojima su ispitivane doze od 60 mg i 90 mg, ovi povoljni efekti zadržani su tokom svih 12 nedelja terapije. U studiji u kojoj je ispitivana doza od 60 mg u odnosu na dozu od 90 mg, doze etorikoksiba od 60 mg jednom dnevno i 90 mg jednom dnevno, bile su efektivnije u odnosu na placebo. Doza od 90 mg je pokazala veću delotvornost u odnosu na dozu od 60 mg prema opštoj proceni bola od strane pacijenta (engl. *Patient Global Assessment of Pain*, 0-100 mm vizuelna analogni skala) sa prosečnom vrednošću poboljšanja od -2,71mm (95% interval pouzdanosti: -4,98 mm, -0,45 mm).

Kod pacijenata sa napadima akutnog uričnog artritisa, etorikoksib je u dozi od 120 mg jednom dnevno u trajanju od 8 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 terapije.

Kod pacijenata sa ankilozirajućim spondilitisom, etorikoksib u dozi od 90 mg jednom dnevno značajno je ublažio bol u kičmi, inflamaciju, ukočenost i poboljšao funkciju kičme. Klinički efekat etorikoksiba je uočen već drugog dana nakon započinjanja terapije i zadržao se tokom 52 nedelje terapije. 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. Među ispitanicima koji nisu ispoljili adekvatan odgovor na dozu od 60 mg na dan tokom 6 nedelja, povećanje doze na 90 mg na dan dovelo je do poboljšanja rezultata procene intenziteta bola u leđima (0-100mm vizuelna analogna skala) u odnosu na nastavak terapije dozom od 60 mg na dan, sa prosečnim poboljšanjem od -2,70mm (95% interval pouzdanosti: -4,88mm, -0,52mm).

U kliničkoj studiji koja je procenjivala postoperativni bol nakon stomatološke intervencije, etorikoksib u dozi od 90 mg je primenjivan jednom dnevno u toku 3 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 naspram 16,39; $P=0,722$) a veći od efekta kombinovane primene paracetamol/kodein u dozi od 600mg/60mg (11,00; $P<0,001$) i placebo (6,84; $P<0,001$), određivano u odnosu na ukupno ublažavanje bola u toku prvih 6 sati (*ukupno olakšanje bola nakon prvih 6 sati*, 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 u toku prvih 6 sati i 46,7% za kombinovanu primenu paracetamol/kodein u dozi od 600 mg/60 mg u toku prvih 6 sati u poređenju sa 76,2% za placebo. U ovoj studiji medijana početka dejstva (primetno olakšanje bola) nakon primene etorikoksiba od u dozi 90 mg, bilo je 28 minuta nakon doziranja.

Bezbednost

Multinacionalni program dugotrajnog ispitivanja primene etorikoksiba i diklofenaka u terapiji artritisa (MEDAL)

MEDAL Program je bio prospektivno dizajniran *Cardiovascular (CV) Safety Outcomes Program* na osnovu zbirnih podataka iz tri randomizovana, dvostruko slepa ispitivanja u kojima se za poređenje primenjivao aktivni komparator. Ta tri ispitivanja su MEDAL studija i studije EDGE II i EDGE.

Primarni cilj MEDAL studije bio je utvrđivanje kardiovaskularnih događaja kod 17804 pacijenta sa OA i 5700 pacijenata sa RA koji su primali etorikoksib u dozama od 60 mg (OA) ili 90 mg (OA i RA) ili diklofenak u dozi od 150 mg dnevno, gde je srednje vreme trajanja terapije bilo 20,3 meseca (najviše 42,3 meseca, medijana 21,3 meseca). U ovom ispitivanju zabeleženi su samo teški neželjeni događaji, kao i slučajevi prekida terapije 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, gde je srednje vreme trajanja terapije bilo 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, gde je srednje vreme trajanja terapije bilo 19,2 meseca (najviše 33,1 mesec, medijana 24 meseca).

U zbirnim podacima iz MEDAL Programa, 34701 pacijenata sa OA ili RA primali su terapiju u proseku 17, 9 meseci (najviše 42,3 meseca, medijana 16,3 meseca) pri čemu je oko 12800 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 nedavno imali infarkt miokarda, bajpas graftovima na koronarnim arterijama (engl. *Coronary Artery Bypass Grafting*, CABG) ili pacijenti koji su imali perkutanu koronarnu intervenciju u periodu od 6 meseci pre početka ispitivanja. U svim ispitivanjima odobrena je upotreba gastroprotektivnih lekova i niskih doza acetilsalicilne kiseline.

Sveukupna bezbednost

Nije bilo značajne razlike između etorikoksiba i diklofenaka u učestalosti trombotičkih kardiovaskularnih događaja. Kardioresnalni 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 događaji na nivou gastrointestinalnog trakta i jetre značajno su češće uočeni kod pacijenata koji su primali diklofenak nego kod onih koji su dobijali etorikoksib. Incidenca neželjenih događaja u EDGE i EDGE II studijama, kao i incidenca neželjenih događaja koji su bili ozbiljni ili su doveli do prekida terapije u MEDAL studiji, bila je veća u grupi koja je primala etorikoksib nego kod pacijenata koji su dobijali diklofenak.

Rezultati kardiovaskularne bezbednosti

Učestalost potvrđenih trombotičkih kardiovaskularnih ozbiljnih 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 širokim opsegom kardiovaskularnih rizika na početku ispitivanja. Kada se odvojeno razmatra, relativni rizici za pojavu potvrđenih trombotičkih kardiovaskularnih teških neželjenih događaja kod pacijenata koji su primali etorikoksib u dozi od 60 mg ili 90 mg u poređenju sa pacijentima koji su dobijali diklofenak u dozi od 150 mg, bio je sličan.

Tabela 2: Učestalost potvrđenih trombotičkih kardiovaskularnih događaja (Zbirni 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			
Prema protokolu	1,24 (1,11; 1,38)	1,30 (1,17; 1,45)	0,95 (0,81; 1,11)
<i>Intent-to-treat</i>	1,25 (1,14; 1,36)	1,19 (1,08; 1,30)	1,05 (0,93; 1,19)
Potvrđeni kardiološki neželjeni događaji			
Prema protokolu	0,71 (0,61; 0,82)	0,78 (0,68; 0,90)	0,90 (0,74; 1,10)
<i>Intent-to-treat</i>	0,69 (0,61; 0,78)	0,70 (0,62; 0,79)	0,99 (0,84; 1,17)
Potvrđeni cerebrovaskularni neželjeni događaji			
Prema protokolu	0,34 (0,28; 0,42)	0,32 (0,25; 0,40)	1,08 (0,80; 1,46)
<i>Intent-to-treat</i>	0,33 (0,28; 0,39)	0,29 (0,24; 0,35)	1,12 (0,87; 1,44)
Potvrđeni periferni vaskularni neželjeni događaji			
Prema protokolu	0,20 (0,15; 0,27)	0,22 (0,17; 0,29)	0,92 (0,63; 1,35)
<i>Intent-to-treat</i>	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			
Prema 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 uzimali NSAIL koji nisu bili ispitivani lek > 10% vremena.			
Grupa pacijenata predviđenih za lečenje (engl., <i>intent-to-treat</i>): svi potvrđeni neželjeni događaji sve do kraja ispitivanja (uključujući pacijente koji su potencijalno bili izloženi intervencijama koje nisu bile deo studije nakon prekida uzimanja ispitivanog leka). Ukupan broj randomizovanih pacijenata, n=17412 na etorikoksibu i 17289 na diklofenaku.			

Mortalitet usled kardiovaskularnih događaja, kao i sveukupni mortalitet, bili su slični kod pacijenata koji su primali 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, incidenca prekida terapije usled neželjenih događaja nastalih usled hipertenzije bila je statistički značajno veća kod etorikoksiba nego kod diklofenaka. Incidenca neželjenih događaja u smislu kongestivne srčane insuficijencije (prekid terapije i ozbiljan neželjeni događaj) dešavala se sa sličnom učestalošću kod pacijenata koji su primali etorikoksib u dozi od 60 mg u poređenju sa diklofenakom u dozi od 150 mg, ali je bila veća kod pacijenata koji su primali 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). Incidenca 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 zavisian. Incidenca 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 zavisian (statistički značajan za etorikoksib od 90 mg, ali ne i za etorikoksib od 60 mg).

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

U individualnim studijama MEDAL Programa, za etorikoksib (60 mg ili 90 mg) apsolutna incidenca 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.

MEDAL Program – rezultati gastrointestinalne podnošljivosti

Značajno niža učestalost prekida terapije za bilo koji klinički gastrointestinalni neželjeni događaj (npr. dispepsija, abdominalni bol, ulkus) uočena je kod etorikoksiba u poređenju sa diklofenakom u sve tri studije MEDAL Programa. Učestalost prekida terapije usled neželjenih kliničkih gastrointestinalnih događaja 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 koji se odnose na gastrointestinalni trakt

Svi događaji na nivou gornjeg dela gastrointestinalnog trakta definisani su kao perforacije, ulkusi i krvarenja. Događaji u gornjem delu gastrointestinalnog trakta za koje se smatralo da su komplikovani uključivali su perforacije, opstrukcije i komplikovano krvarenje; podgrupa događaja u gornjem delu gastrointestinalnog trakta za koje se smatralo da nisu komplikovani uključivali su nekomplikovana krvarenja i nekomplikovane ulkuse. Značajno manja učestalost ukupnih događaja u gornjem delu gastrointestinalnog trakta zabeležena je pri primeni etorikoksiba u odnosu na primenu diklofenaka. Nije bilo značajne razlike između etorikoksiba i diklofenaka u učestalosti komplikovanih događaja. S obzirom na učestalost 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 bila statistički značajna.

Učestalost potvrđenih komplikovanih i nekomplikovanih kliničkih 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 0,69 (95% CI 0,57; 0,83).

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

MEDAL Program – rezultati bezbednosti koji se odnose na jetru

Primena etorikoksiba je bila povezana sa statistički značajno ređim prekidom učešća u ispitivanju zbog neželjenih efekata na jetru, u odnosu na primenu diklofenaka. U zbirnim rezultatima MEDAL Programa, 0,3% pacijenata koji su primali etorikoksib i 2,7% pacijenata koji su primali diklofenak, prekinuli su 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 efekata na jetru u okviru MEDAL programa nije bila ozbiljna.

Dodatni podaci o bezbednosti – trombotički kardiovaskularni događaji

U kliničkim studijama, isključujući studije MEDAL Programa, oko 3100 pacijenata je primalo etorikoksib u dozi od ≥ 60 mg na dan u trajanju od 12 nedelja ili duže. Nije zabeležena vidljiva razlika u učestalosti potvrđenih ozbiljnih trombotskih kardiovaskularnih događaja između pacijenata koji su primali etorikoksib u dozi od ≥ 60 mg na dan, onih koji su primali placebo ili onih koji su primali NSAIL osim naproksena. Međutim, učestalost ovih događaja bile su veće kod pacijenata koji su primali etorikoksib u poređenju sa onima koji su primali naproksen u dozi od 500 mg dva puta dnevno. Razlika u antitrombotičkoj aktivnosti između nekih NSAIL koji inhibiraju COX-1 i selektivnih inhibitora izoenzima COX-2 može da bude klinički značajna 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 – neželjeni događaji na nivou gastrointestinalnog trakta

U dve 12-nedeljne, dvostruko slepe, endoskopske studije, kumulativna incidenca gastroduodenalnih ulceracija bila je značajno manja kod pacijenata koji su primali etorikoksib u dozi od 120 mg jednom dnevno nego kod pacijenata koji su primali naproksen u dozi od 500 mg dva puta na dan ili ibuprofen u dozi od 800 mg tri puta na dan. Etorikoksib je, u poređenju sa grupom koja je primala placebo, imao veću incidencu ulceracija.

Ispitivanje funkcije bubrega kod starijih pacijenata

U randomizovanom, dvostruko slepom, placebo kontrolisanom ispitivanju paralelnih grupa, procenjeni su efekti 15-dnevne terapije etorikoksibom u dozi od 90 mg, celekoksibom u dozi od 200 mg dva puta na dan, naproksenom u dozi od 500 mg dva puta na dan i placebo na izlučivanje natrijuma urinom, krvni pritisak, i druge parametre bubrežne funkcije kod ispitanika između 60 i 85 godina starosti kod kojih je unos natrijuma putem hrane ograničen na 200 mEq na dan. Etorikoksib, celekoksib i naproksen ispoljili su slične efekte na izlučivanje natrijuma urinom, tokom dve nedelje terapije. U odnosu na placebo, sva tri aktivna komparatora su dovela do povećanja sistolnog krvnog pritiska. Međutim, 14.-og dana terapije, povećanje krvnog pritiska pri primeni etorikoksiba bilo je statistički značajno u poređenju sa primenom celekoksiba i naproksena (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 primene. Apsolutna bioraspoloživost iznosi približno 100%. Nakon primene doze od 120 mg jednom dnevno, u stanju dinamičke ravnoteže, natašte, kod odraslih osoba, za postizanje maksimalne koncentracije u plazmi (geometrijska srednja vrednost $C_{max} = 3,6$ mikrogram/mL) bilo je potrebno oko jedan sat (T_{max}). Srednja geometrijska vrednost površine ispod krive (PIK_{0-24h}) iznosila je 37,8 mikrogram•h/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 vrednosti $T_{\max}$ 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 mikrogram/mL oko 92% etorikoksiba se vezuje za proteine plazme kod čoveka. Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (V_{dss}) kod čoveka je iznosio oko 120 L.

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

Biotransformacija

Etorikoksib se u visokom stepenu metaboliše, a manje od 1% izvornog leka može da se pronađe 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 takođe 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 kiseliniski derivat etorikoksiba koji nastaje daljom oksidacijom 6'-hidroksimetil derivata. Ti glavni metaboliti leka ili nisu pokazali merljivu aktivnost ili su imali vrlo slabu aktivnost kao COX-2 inhibitori. Nijedan od tih metabolita ne inhibira COX-1.

Eliminacija

Nakon intravenske primene jednokratne doze od 25 mg radioaktivno-obeležene etorikoksiba kod zdravih ispitanika, 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 metabolizmom putem bubrega. Koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže etorikoksiba postižu se unutar sedam dana pri primeni doze od 120 mg jednom dnevno uz odnos 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.

Karakteristike kod pacijenata

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

Pol: Farmakokinetika etorikoksiba slična je kod žena i muškaraca.

Oštećenje funkcije jetre: Srednja vrednost PIK kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije 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 ispitanika na istom režimu. Srednja vrednost PIK 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 ispitanika koji su primali 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 umerenom do teškom insuficijencijom bubrega i kod pacijenata sa terminalni stadijumom oboljenja bubrega, koji su na hemodijalizi, farmakokinetika 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).

Pedijatrijski pacijenti: Farmakokinetika etorikoksiba kod pedijatrijskih pacijenata (uzrasta ispod 12 godina) nije ispitivana.

U farmakokinetičkoj studiji etorikoksiba 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 težih od 60 kg koji su primali etorikoksib u dozi od 90 mg jednom dnevno bila je slična farmakokinetici kod odraslih osoba koji su primali etorikoksib u dozi od 90 mg jednom dnevno. Bezbednost i efektivnost etorikoksiba kod pedijatrijskih pacijenata nije utvrđena (videti odeljak 4.2).

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

U pretkliničkim studijama etorikoksib nije ispoljio genotoksični efekat. Kod miševa nije uočen karcinogen efekat. Nakon dvogodišnje svakodnevne 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.

Kod pacova, gastrointestinalna toksičnost etorikoksiba je rasla sa povećanjem doze i vremenom izloženosti. U ispitivanju toksičnosti u trajanju od 14 nedelja, kod izloženosti etorikoksibu većoj od one uočene kod ljudi pri terapijskim dozama, etorikoksib je uzrokovao ulceracije u gastrointestinalnom traktu. U ispitivanjima toksičnosti u trajanju od 53 i 106 nedelja, zabeleženi su ulkusi u gastrointestinalnom traktu nakon izloženosti etorikoksibu koja je bila uporediva sa izloženošću kod ljudi nakon primene terapijskih doza. Kod veće izloženosti etorikoksibu, kod pasa su zabeleženi poremećaji u gastrointestinalnom traktu i bubrezima.

Etorikoksib nije ispoljio teratogeno dejstvo u ispitivanjima reproduktivne toksičnosti kod pacova 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 čoveka koja iznosi 90 mg kod sistemske primene). Kod kunića je zabeležen porast kardiovaskularnih malformacija povezan sa primenom leka pri izloženosti koja je bila niža od kliničke izloženosti kod primene dnevne doze za ljude (90 mg). Međutim, nisu zabeležene spoljne malformacije ili malformacije skeleta fetusa povezane sa primenom leka. Kod pacova i kunića je zabeležen dozno zavisani porast pobačaja nakon izloženosti koja je bila 1,5 puta veća ili jednakaj izloženosti kod ljudi (videti odeljke 4.3 i 4.6).

Etorikoksib se izlučuje u mleko ženki pacova u koncentracijama koje su približno dva puta više od onih uplazmi. Kod mladunčadi ženki pacova koje su za vreme laktacije primale etorikoksib zabeležen je gubitak telesne mase.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Etoxib®, 30 mg, film tablete

Pomoćne supstance u jezgri tablete:

Celuloza, mikrokristalna (E460i);
Kalcijum-hidrogenfosfat, bezvodni;
Kroskarmeloza-natrijum;
Natrijum-stearilfumarat;
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni.

Pomoćne supstance u filmu tablete:

Polivinilalkohol;
Titan-dioksid (E171);
Makrogol 3000;
Talk (E553b);

Etoxib®, 60 mg, film tablete

Pomoćne supstance u jezgri tablete:

Celuloza, mikrokristalna (E460i);
Kalcijum-hidrogenfosfat, bezvodni;
Kroskarmeloza-natrijum;

Natrijum-stearilfumarat;
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni.

Pomoćne supstance u filmu tablete:

Polivinilalkohol;
Titan-dioksid (E171);
Makrogol 3000;
Talk (E553b);
Gvožđe(III)-oksid, žuti (E172).

Etoxib[®], 90 mg, film tablete

Pomoćne supstance u jezgru tablete:

Celuloza, mikrokristalna (E460i);
Kalcijum-hidrogenfosfat, bezvodni;
Kroskarmeloza-natrijum;
Natrijum-stearilfumarat;
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni.

Pomoćne supstance u filmu tablete:

Polivinilalkohol;
Titan-dioksid (E171);
Makrogol 3000;
Talk (E553b);
Gvožđe(III)-oksid, crveni (E172).

Etoxib[®], 120 mg, film tablete

Pomoćne supstance u jezgru tablete:

Celuloza, mikrokristalna (E460i);
Kalcijum-hidrogenfosfat, bezvodni;
Kroskarmeloza-natrijum;
Natrijum-stearilfumarat;
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni.

Pomoćne supstance u filmu tablete:

Polivinilalkohol;
Titan-dioksid (E171);
Makrogol 3000;
Talk (E553b);
Gvožđe(III)-oksid, crveni (E172).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je blister (OPA/Al/PVC//Al) sa 7 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 1 ili 2 ili 4 blistera sa po 7 film tableta (ukupno 7 ili 14 ili 28 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

KRKA-FARMA D.O.O. BEOGRAD, Jurija Gagarina 26/V/II, Beograd

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

Broj prve dozvole:

Etoxib, film tableta, 7 x 30 mg: 515-01-01617-17-001
Etoxib, film tableta, 7 x 60 mg: 515-01-01620-17-001
Etoxib, film tableta, 7 x 90 mg: 515-01-01623-17-001
Etoxib, film tableta, 7 x 120 mg: 515-01-01627-17-001
Etoxib, film tableta, 14 x 30 mg: 515-01-01618-17-001
Etoxib, film tableta, 14 x 60 mg: 515-01-01621-17-001
Etoxib, film tableta, 14 x 90 mg: 515-01-01624-17-001
Etoxib, film tableta, 14 x 120 mg: 515-01-01628-17-001
Etoxib, film tableta, 28 x 30 mg: 515-01-01619-17-001
Etoxib, film tableta, 28 x 60 mg: 515-01-01622-17-001
Etoxib, film tableta, 28 x 90 mg: 515-01-01625-17-001
Etoxib, film tableta, 28 x 120 mg: 515-01-01629-17-001

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

Datum prve dozvole:

Etoxib, film tableta, 7 x 30 mg: 06.02.2019.
Etoxib, film tableta, 7 x 60 mg: 06.02.2019.
Etoxib, film tableta, 7 x 90 mg: 06.02.2019.
Etoxib, film tableta, 7 x 120 mg: 06.02.2019.
Etoxib, film tableta, 14 x 30 mg: 06.02.2019.
Etoxib, film tableta, 14 x 60 mg: 06.02.2019.
Etoxib, film tableta, 14 x 90 mg: 06.02.2019.
Etoxib, film tableta, 14 x 120 mg: 06.02.2019.
Etoxib, film tableta, 28 x 30 mg: 06.02.2019.
Etoxib, film tableta, 28 x 60 mg: 06.02.2019.
Etoxib, film tableta, 28 x 90 mg: 06.02.2019.
Etoxib, film tableta, 28 x 120 mg: 06.02.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Februar, 2019.