

1.3.1	Etoricoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

Roticox 30 mg filmsko obložene tablete
 Roticox 60 mg filmsko obložene tablete
 Roticox 90 mg filmsko obložene tablete
 Roticox 120 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 30 mg, 60 mg, 90 mg ali 120 mg etorikoksiba.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Roticox 30 mg filmsko obložene tablete: bele ali skoraj bele barve, okrogle (premera 6 mm), rahlo izbočene, s prirezanimi robovi.

Roticox 60 mg filmsko obložene tablete: rahlo rjavkasto rumene barve, okrogle (premera 8 mm), izbočene, s prirezanimi robovi in z vtisnjeno oznako "60" na eni strani tablete.

Roticox 90 mg filmsko obložene tablete: roza barve, okrogle (premera 9 mm), izbočene, s prirezanimi robovi in z vtisnjeno oznako "90" na eni strani tablete.

Roticox 120 mg filmsko obložene tablete: rjavkasto rdeče barve, okrogle (premera 10 mm), rahlo izbočene, s prirezanimi robovi in z razdelilno zarezo na eni strani. Zareza ni namenjena delitvi tablete.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Roticox je indicirano pri odraslih in mladostnikih, starih 16 let in več, za lajšanje simptomov osteoartroze (OA), revmatoidnega artritisa (RA), ankilozirajočega spondilitisa ter bolečine in znakov vnetja, povezanih z akutnim uričnim artritismom.

Zdravilo Roticox je indicirano pri odraslih in mladostnikih, starih 16 let in več, za kratkotrajno zdravljenje zmerne bolečine v povezavi s kirurškimi posegi na zobeh.

Odločitev, da se predpiše selektivni zaviralec COX-2 (selektivni zaviralec encima cikloosigenaze 2 - koksib), mora temeljiti na oceni vseh tveganj za vsakega posameznega bolnika (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Ker se tveganje za srčno-žilna obolenja pri večjih odmerkih etorikoksiba in daljši izpostavljenosti zdravilu lahko poveča, mora zdravljenje trajati čim krajši čas, bolnik pa mora jemati najmanjši še učinkoviti dnevni odmerek. Občasno je treba ponovno oceniti potrebo bolnika po lajšanju simptomov in njegov odziv na zdravljenje, kar še posebej velja za bolnike z osteoartrozo (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.8 in 5.1).

PI Text056470 1	- Updated:	Page 1 of 19
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Etoricoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Osteoartroza

Priporočeni odmerek je 30 mg enkrat na dan. Pri nekaterih bolnikih, pri katerih ta odmerek simptomov ne ublaži dovolj, lahko zvišani odmerek 60 mg enkrat na dan poveča učinkovitost zdravila. Če se učinkovitost ne poveča, je treba razmisliti o drugih možnostih zdravljenja.

Revmatoidni artritis

Priporočeni odmerek je 60 mg enkrat na dan. Pri nekaterih bolnikih, pri katerih ta odmerek simptomov ne ublaži dovolj, lahko zvišani odmerek 90 mg enkrat na dan poveča učinkovitost zdravila. Ko je bolnik klinično stabilen, je lahko primerno znižanje odmerka na 60 mg enkrat na dan. Če se učinkovitost ne poveča, je treba razmisliti o drugih možnostih zdravljenja.

Ankilozirajoči spondilitis

Priporočeni odmerek je 60 mg enkrat na dan. Pri nekaterih bolnikih, pri katerih ta odmerek simptomov ne ublaži dovolj, lahko zvišani odmerek 90 mg enkrat na dan poveča učinkovitost zdravila. Ko je bolnik klinično stabilen, je lahko primerno znižanje odmerka na 60 mg enkrat na dan. Če se učinkovitost tako ne poveča, je treba razmisliti o drugih možnostih zdravljenja.

Zdravljenje akutne bolečine

Pri akutni bolečini se etorikoksib lahko uporablja samo v obdobju akutnih simptomov.

Akutni urični artritis

Priporočeni odmerek je 120 mg enkrat na dan. V kliničnih preskušanjih akutnega uričnega artritisa so bolniki etorikoksib jemali 8 dni.

Bolečina po kirurških posegih na zobeh

Priporočeni odmerek je 90 mg enkrat na dan, omejen do največ 3 dni. Nekateri bolniki lahko v tem tridnevnem obdobju potrebujejo dodatno pooperativno analgezijo poleg zdravila Roticox.

Odmerki, večji od priporočenih za posamezno indikacijo, niso pokazali dodatne učinkovitosti ali pa njihove uporabe niso raziskali. Zato:

Odmerek za osteoartrozo ne sme preseči 60 mg na dan.

Odmerek za revmatoidni artritis in ankilozirajoči spondilitis ne sme preseči 90 mg na dan.

Odmerek za akutni urični artritis ne sme preseči 120 mg na dan, zdravljenje pa ne sme trajati več kot 8 dni.

Odmerek za bolečino po kirurških posegih na zobeh ne sme preseči 90 mg na dan, zdravljenje pa ne sme trajati več kot 3 dni.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih odmerkov ni treba prilagajati. Kot druga zdravila je treba tudi zdravilo Roticox pri starejših bolnikih uporabljati previdno (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z jetrno okvaro

Ne glede na indikacijo pri bolnikih z blago motnjo delovanja jeter (ocena po Child-Pughu 5–6) ne smemo preseči odmerka 60 mg enkrat na dan. Pri bolnikih z zmerno motnjo delovanja jeter (ocena po Child-Pughu 7–9), ne glede na indikacijo, ne smemo preseči odmerka 30 mg enkrat na dan.

Klinične izkušnje so še posebej omejene pri bolnikih z zmerno motnjo delovanja jeter, zato svetujemo previdnost. Pri bolnikih s hudo motnjo delovanja jeter (ocena po Child-Pughu ≥ 10) kliničnih izkušenj ni, zato je pri teh bolnikih uporaba kontraindicirana (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

1.3.1	Etoricoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Bolniki z ledvično okvaro

Pri bolnikih s kreatininskim očistkom ≥ 30 ml/min odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih s kreatininskim očistkom < 30 ml/min je uporaba etorikoksiba kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Pediatrična populacija

Etorikoksib je kontraindiciran pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 16 let (glejte poglavje 4.3).

Način uporabe

Zdravilo Roticox se uporablja peroralno in se lahko jemlje s hrano ali brez nje. Učinek lahko nastopi hitreje, če bolnik zdravilo Roticox vzame brez hrane. To moramo upoštevati, kadar je potrebno hitro lajšanje simptomov.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Aktivna želodčna razjeda ali aktivna krvavitev v prebavilih.
- Bolniki, pri katerih so se po jemanju acetilsalicilne kisline ali nesteroidnih protivnetnih in protirevmatičnih zdravil (NSAR-ov), vključno z zaviralci COX-2 (ciklooksigenaze-2), pojavili bronhospazem, akutni rinitis, nosni polipi, angioedem, urtikarija ali alergijske reakcije.
- Nosečnost in dojenje (glejte poglavji 4.6 in 5.3).
- Huda motnja delovanja jeter (serumski albumin < 25 g/l ali ocena po Child-Pughu ≥ 10).
- Kreatininski očistek, ocenjen < 30 ml/min.
- Otroci in mladostniki, mlajši od 16 let.
- Kronična vnetna črevesna bolezen.
- Kongestivno srčno popuščanje (NYHA II–IV).
- Bolniki z visokim krvnim tlakom, ki je daljše obdobje povišan nad 140/90 mmHg in ni zadostno nadzorovan.
- Potrjena ishemična bolezen srca, bolezen perifernih arterij in/ali cerebrovaskularna bolezen.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Učinki na prebavila

Pri bolnikih, ki so jemali etorikoksib, so se pojavili zapleti v zgornjih prebavilih (perforacije, razjede ali krvavitve), ki so se pri nekaterih bolnikih končali s smrtjo.

Previdnost priporočamo pri zdravljenju bolnikov, pri katerih je tveganje za pojav zapletov v prebavilih pri uporabi NSAR-ov največje: starejših bolnikov, bolnikov, ki sočasno jemljejo kateri koli drug NSAR ali acetilsalicilno kislino, in bolnikov, ki so kdaj imeli bolezen prebavil, kot sta razjeda ali krvavitev v prebavilih.

Tveganje za pojav neželenih učinkov v prebavilih (razjede ali drugi zapleti v prebavilih) se pri jemanju etorikoksiba sočasno z acetilsalicilno kislino (celo v majhnih odmerkih) še dodatno poveča. Pomembne razlike v varnosti za prebavila med zdravljenjem s selektivnimi zaviralci COX-2 v kombinaciji z acetilsalicilno kislino in zdravljenjem z NSAR-i v kombinaciji z acetilsalicilno kislino v dolgoročnih kliničnih študijah niso dokazali (glejte poglavje 5.1).

Srčno-žilni učinki

Klinične študije kažejo, da je razred zdravil selektivnih zaviralcev COX-2 lahko povezan s tveganjem za trombotične dogodke (posebno za miokardni infarkt (MI) in možgansko kap) glede na placebo in nekatere NSAR-e. Ker se tveganje za srčno-žilna obolenja pri večjih odmerkih etorikoksiba in daljši izpostavljenosti zdravilu lahko poveča, mora biti zdravljenje čim krajše, dnevni odmerek pa najmanjši,

PI Text056470 1	- Updated:	Page 3 of 19
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Etoricoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

ki je še učinkovit. Občasno je treba ponovno oceniti potrebo bolnika po lajšanju simptomov in njegov odziv na zdravljenje, kar še posebej velja za bolnike z osteoartrozo (glejte poglavja 4.2, 4.3, 4.8 in 5.1).

Bolnike s pomembnimi dejavniki tveganja za srčno-žilne dogodke (npr. visok krvni tlak, hiperlipidemija, sladkorna bolezen, kajenje) lahko z etorikoksibom zdravimo le po skrbnem premisleku (glejte poglavje 5.1).

Selektivni zaviralci COX-2 pri preprečevanju srčno-žilnih tromboemboličnih boleznih ne morejo nadomestiti acetilsalicilne kisline, ker nimajo antitrombotičnega učinka. Zato se antitrombotičnega zdravljenja ne sme ukiniti (glejte zgoraj in poglavji 4.5 in 5.1).

Učinki na ledvice

Prostaglandini v ledvicah imajo lahko kompenzatorno vlogo pri vzdrževanju prekrvavitve ledvic. Zato se lahko pri stanjih z zmanjšano prekrvavitvijo ledvic pri uporabi etorikoksiba zmanjša tvorba prostaglandinov ter posledično zmanjša pretok krvi skozi ledvice in tako okvari ledvična funkcija. Največje tveganje za tak odziv obstaja pri bolnikih z že obstoječo pomembno okvaro ledvične funkcije, dekompenziranim srčnim popuščanjem ali cirozo. Pri teh bolnikih je treba razmisliti o spremljanju ledvične funkcije.

Zadrževanje tekočine, edemi in hipertenzija

Tako kot pri drugih zdravilih, ki zavirajo tvorbo prostaglandinov, so tudi pri bolnikih, ki so se zdravili z etorikoksibom, opazili zadrževanje tekočine, edeme in hipertenzijo. Vsa nesteroidna protivnetna in protirevmatična zdravila (NSAR-i), vključno z etorikoksibom, so lahko povezana s pojavom kongestivnega srčnega popuščanja (na novo ali ponovno). Za informacije o odzivu glede na odmerek etorikoksiba glejte poglavje 5.1. Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki so kdaj imeli srčno popuščanje, disfunkcijo levega prekata ali visok krvni tlak, ter pri bolnikih z obstoječimi edemi zaradi kateregakoli vzroka. Če se pri teh bolnikih pojavijo klinični znaki poslabšanja, je treba ustrezno ukrepati, vključno z ukinitvijo zdravljenja z etorikoksibom.

Etorikoksib je lahko povezan s pogostejšo in hujšo hipertenzijo kot nekateri drugi NSAR-i in selektivni zaviralci COX-2, še posebej pri uporabi velikih odmerkov. Zato mora biti visok krvni tlak nadzorovan že pred zdravljenjem z etorikoksibom (glejte poglavje 4.3) in med zdravljenjem z etorikoksibom je treba posebno pozornost nameniti spremljanju krvnega tlaka. Krvni tlak je treba spremljati v prvih dveh tednih po začetku zdravljenja in nato periodično. Če se krvni tlak pomembno zviša, je treba razmisliti o nadomestnem zdravljenju.

Učinki na jetra

V kliničnih študijah so pri približno 1 % bolnikov, ki so se do enega leta zdravili s 30 mg, 60 mg in 90 mg odmerki etorikoksiba dnevno, poročali o dvigu vrednosti alanin aminotransferaze (ALT) in/ali aspartat aminotransferaze (AST) (približno tri- ali več-kratna zgornja meja normalne vrednosti).

Spremljati je treba vsakega bolnika, ki ima simptome in/ali znake, ki kažejo na moteno delovanje jeter, ali nenormalne teste jetrne funkcije. Če se pojavijo znaki jetrne insuficience ali če dolgotrajno merimo nenormalne vrednosti jetrnih testov (trikratna zgornja meja normalne vrednosti), je treba zdravljenje z etorikoksibom ukiniti.

Splošno

Če se med zdravljenjem poslabša delovanje kateregakoli organskega sistema opisanega zgoraj, je treba uvesti ustrezne ukrepe in razmisliti o ukinitvi zdravljenja z etorikoksibom. Pri uporabi etorikoksiba pri starejših bolnikih in pri bolnikih z okvaro funkcije ledvic, jeter ali srca je treba te bolnike ustrezno nadzorovati.

1.3.1	Etoricoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Pri bolnikih z dehidracijo je treba zdravljenje z etorikoksibom uvesti previdno. Pred začetkom zdravljenja z etorikoksibom je bolnike priporočljivo rehidrirati.

Med spremljanjem zdravil v obdobju trženja so v povezavi z uporabo NSAR-ov in nekaterih selektivnih zaviralcev COX-2 zelo redko poročali o hudih kožnih reakcijah, tudi s smrtnim izidom, vključno z eksfoliativnim dermatitisom, Stevens-Johnsonovim sindromom in toksično epidermalno nekrolizo (glejte poglavje 4.8). Kaže, da je tveganje za pojav teh reakcij največje kmalu po začetku zdravljenja. V večini primerov so se pojavile v prvem mesecu zdravljenja. Pri bolnikih, ki so prejeli etorikoksib, so poročali o hudih preobčutljivostnih reakcijah (kot sta anafilaksija in angioedem) (glejte poglavje 4.8). Nekateri selektivni zaviralci COX-2 so bili povezani s povečanim tveganjem za neželene učinke na koži pri bolnikih, ki so v preteklosti imeli alergijo na katero koli zdravilo. Etorikoksib moramo ukiniti ob prvem pojavu kožnega izpuščaja, sprememb na sluznicah ali kakršnega koli drugega znaka preobčutljivosti.

Etorikoksib lahko prikrije zvišano telesno temperaturo in druge znake vnetja.

Pri sočasni uporabi etorikoksiba z varfarinom ali drugimi peroralnimi antikoagulanti je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

Pri ženskah, ki nameravajo zanositi, uporabe etorikoksiba kot tudi drugih učinkovin, ki zavirajo ciklooksigenazo / sintezo prostaglandinov, ne priporočamo (glejte poglavja 4.6, 5.1 in 5.3).

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakodinamične interakcije

Peroralni antikoagulanti: Pri bolnikih, stabiliziranih na kronični terapiji z varfarinom, je bila uporaba etorikoksiba v odmerku 120 mg na dan povezana s približno 13 % povišanjem protrombinskega časa, izraženega z internacionalnim normaliziranim razmerjem (INR). Zato je treba pri bolnikih, ki prejemajo peroralne antikoagulate, skrbno spremljati protrombinski čas, izražen z INR, še posebej prvih nekaj dni po začetku zdravljenja ali po spremembi odmerka etorikoksiba (glejte poglavje 4.4).

Diuretiki, zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE) in antagonisti angiotenzina II: NSAR-i lahko zmanjšajo učinek diuretikov in drugih antihipertenzivnih zdravil. Pri nekaterih bolnikih z zmanjšano ledvično funkcijo (npr. dehidriranih bolnikih ali starejših bolnikih z zmanjšano ledvično funkcijo) se lahko pri sočasni uporabi zaviralca ACE ali antagonista angiotenzina II in učinkovin, ki zavirajo ciklooksigenazo, ledvična funkcija dodatno poslabša, vključno z možno akutno odpovedjo ledvic, ki pa je običajno reverzibilna. Te interakcije je treba upoštevati pri bolnikih, ki jemljejo etorikoksib sočasno z zaviralci ACE ali antagonisti angiotenzina II. Zato je treba kombinacijo uporabljati previdno, še posebej pri starejših bolnikih. Bolniki morajo biti ustrezno hidrirani. Razmisliti je treba o spremljanju ledvične funkcije po začetku kombiniranega zdravljenja in periodično med zdravljenjem.

Acetilsalicilna kislina: V študiji pri zdravih preiskovancih etorikoksib v odmerku 120 mg enkrat na dan v stanju dinamičnega ravnovesja ni vplival na antitrombotični učinek acetilsalicilne kisline (81 mg enkrat na dan). Etorikoksib se sme jemati sočasno z acetilsalicilno kislino v odmerkih, ki se uporabljajo za preprečevanje srčno-žilnih bolezni (majhni odmerki acetilsalicilne kisline), vendar pa se pri sočasni uporabi majhnih odmerkov acetilsalicilne kisline in etorikoksiba lahko pojavi večje število razjed v prebavilih in drugih zapletov kot pri zdravljenju z etorikoksibom samim. Sočasnega

PI Text056470 1	- Updated:	Page 5 of 19
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Etoricoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

zdravljenja z etorikoksibom in acetilsalicilno kislino v odmerkih, večjih od odmerkov za preprečevanje srčno-žilnih bolezni, ali z drugimi NSAR-i ne priporočamo (glejte poglavji 5.1 in 4.4.).

Ciklosporin in takrolimus: Te interakcije z etorikoksibom niso preučevali, vendar pa se pri sočasni uporabi ciklosporina ali takrolimusa in kateregakoli NSAR-a lahko poveča nefrotoksični učinek ciklosporina ali takrolimusa. Pri sočasnem zdravljenju z etorikoksibom in katero od teh dveh učinkovin je treba spremljati ledvično funkcijo.

Farmakokinetične interakcije

Vpliv etorikoksiba na farmakokinetiko drugih učinkovin

Litij: NSAR-ji zmanjšajo izločanje litija skozi ledvice in tako povečajo plazemske koncentracije litija. Pri uporabi kombinacije in pri ukinitvi NSAR-a je treba skrbno spremljati koncentracije litija v krvi in po potrebi prilagoditi odmere litija.

Metotreksat: V dveh študijah so preučevali učinke etorikoksiba v odmerkih 60 mg, 90 mg ali 120 mg, ki so jih enkrat na dan sedem dni jemali bolniki, ki so za zdravljenje revmatoidnega artritisa enkrat tedensko prejeli metotreksat v odmerkih 7,5 mg do 20 mg. Etorikoksib v odmerkih 60 mg in 90 mg ni vplival na plazemske koncentracije ali ledvični očistek metotreksata. V eni od študij etorikoksib v odmerku 120 mg ni vplival na plazemske koncentracije ali ledvični očistek metotreksata, v drugi študiji pa je plazemske koncentracije metotreksata povečal za 28 %, ledvični očistek metotreksata pa zmanjšal za 13 %. Pri sočasni uporabi etorikoksiba in metotreksata je priporočljivo ustrezno spremljati toksičnost metotreksata.

Peroralni kontraceptivi: Pri 21-dnevni uporabi etorikoksiba v odmerku 60 mg skupaj s peroralnim kontraceptivom, s 35 mikrogramov etinilestradiola (EE) in 0,5 mg do 1 mg noretisterona, se je $AUC_{0-24\text{ ur}}$ EE v stanju dinamičnega ravnovesja povečala za 37 %. Pri uporabi etorikoksiba v odmerku 120 mg in istega peroralnega kontraceptiva, sočasno ali z 12-urnim razmikom, se je $AUC_{0-24\text{ ur}}$ EE v stanju dinamičnega ravnovesja povečala za 50 do 60 %. To povečanje koncentracije EE je treba upoštevati pri izboru primerne peroralnega kontraceptiva za uporabo skupaj z etorikoksibom. Zaradi povečane izpostavljenosti EE se lahko poveča pojavnost neželenih učinkov peroralnih kontraceptivov (npr. venske tromboembolije pri ženskah s tveganjem).

Hormonsko nadomestno zdravljenje (HNZ): Pri uporabi etorikoksiba v odmerku 120 mg skupaj z 28-dnevnim hormonskim nadomestnim zdravljenjem, ki je vsebovalo konjugirane estrogene (0,625 mg konjugiranih estrogenov), se je povečala $AUC_{0-24\text{ ur}}$ v stanju dinamičnega ravnovesja nekonjugiranega estrona (41 %), ekvilina (76 %) ter 17- β -estradiola (22 %). Učinka priporočenih odmerkov etorikoksiba za dolgotrajno zdravljenje (30 mg, 60 mg in 90 mg) niso preučevali. Učinki etorikoksiba v odmerku 120 mg na izpostavljenost ($AUC_{0-24\text{ ur}}$) tem estrogenskim sestavinam (konjugiranim estrogenom) so bili manj kot polovični v primerjavi z učinki pri jemanju samo zdravila, ki vsebuje konjugirane estrogene, če so odmere povečali z 0,625 mg na 1,25 mg. Klinični pomen teh povečanj ni znan. Večjih odmerkov konjugiranih estrogenov v kombinaciji z etorikoksibom niso preučevali. Ta povečanja koncentracije estrogena je treba upoštevati pri izboru pomenopavzalnega hormonskega zdravljenja pri bolnicah, ki jemljejo etorikoksib, saj se pri večji izpostavljenosti estrogenu poveča tveganje za pojav neželenih učinkov, povezanih s hormonskim nadomestnim zdravljenjem.

Prednizon/prednizolon: V študijah interakcij med učinkovinami etorikoksib ni imel klinično pomembnih učinkov na farmakokinetiko prednizona/prednizolona.

1.3.1	Etoricoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Digoksin: Etorikoksib v odmerku 120 mg, ki so ga 10 dni enkrat na dan jemali zdravi prostovoljci, ni spremenil plazemske AUC_{0-24} ur digoksina v stanju dinamičnega ravnovesja ali izločanja digoksina skozi ledvice. Prišlo je do povečanja C_{max} digoksina (približno za 33 %). To povečanje pri večini bolnikov običajno ni pomembno, vendar pa je treba bolnike z večjim tveganjem za pojav toksičnih učinkov digoksina med sočasnim zdravljenjem z etorikoksibom in digoksinom skrbno nadzirati.

Vpliv etorikoksiba na učinkovine, ki jih presnavljajo sulfotransferaze

Etorikoksib je zaviralec aktivnosti človeških sulfotransferaz, še posebej SULT1E1. Dokazano je, da poveča serumske koncentracije etinilestradiola. Ker poznavanje učinkov različnih sulfotransferaz še ni dovolj raziskano in ker klinične posledice velikega števila zdravil še preučujejo, je umestna previdnost pri sočasni uporabi etorikoksiba in drugih učinkovin, ki jih primarno presnavljajo človeške sulfotransferaze (npr. salbutamol v farmacevtski obliki za peroralno uporabo in minoksidil).

Vpliv etorikoksiba na učinkovine, ki jih presnavljajo izoencimi CYP

Na podlagi študij *in vitro* ne pričakujemo, da bi etorikoksib zaviral citokrome P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ali 3A4. V študiji pri zdravih preiskovancih, ki so dnevno prejeli 120 mg etorikoksiba, se aktivnost jetrnega CYP3A4, ocenjena z eritromicinskim dihalnim testom, ni spremenila.

Vpliv drugih učinkovin na farmakokinetiko etorikoksiba

Glavna pot presnove etorikoksiba je odvisna od encimov CYP. Kaže, da *in vivo* k presnovi etorikoksiba prispeva CYP3A4. Podatki, pridobljeni v *in vitro* študijah kažejo, da lahko glavno presnovno pot katalizirajo tudi CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 in CYP2C19, vendar pa njihove kvantitativne vloge *in vivo* niso preučili.

Ketokonazol: Ketokonazol, močan zaviralec CYP3A4, ki so ga v odmerku 400 mg enkrat na dan 11 dni jemali zdravi prostovoljci, ni imel nobenega klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko enkratnega 60 mg odmerka etorikoksiba (43 % povečanje AUC).

Vorikonazol in mikonazol: Sočasna uporaba močnih inhibitorjev CYP3A4, vorikonazola peroralno ali mikonazola lokalno v ustih v farmacevtski obliki gela, z etorikoksibom, je povzročila rahlo povišanje izpostavljenosti etorikoksibu. Glede na objavljene podatke se to ne smatra za klinično pomembno.

Rifampicin: Pri sočasnem jemanju etorikoksiba in rifampicina, močnega induktorja encimov CYP, se je plazemska koncentracija etorikoksiba zmanjšala za 65 %. Ta interakcija lahko povzroči ponovni pojav simptomov pri sočasni uporabi etorikoksiba in rifampicina. Čeprav ta podatek lahko kaže na potrebo po povečanju odmerka, odmerkov etorikoksiba, večjih od tistih, navedenih za posamezno indikacijo, v kombinaciji z rifampicinom niso preučevali in jih zato ne priporočamo (glejte poglavje 4.2).

Antacidi: Antacidi nimajo klinično pomembnih učinkov na farmakokinetiko etorikoksiba.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Klinični podatki o izpostavljenosti etorikoksibu med nosečnostjo niso na voljo. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje pri nosečnicah ni znano. Etorikoksib lahko tako kot druga zdravila, ki zavirajo sintezo prostaglandinov, v primeru uporabe med zadnjim trimesečjem nosečnosti povzroči inercijo maternice in prezgodnje zaprtje arterioznega duktusa. Etorikoksib je kontraindiciran med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3). Če ženska med zdravljenjem zanosi, je treba etorikoksib ukiniti.

1.3.1	Etoricoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Dojenje

Ni znano, ali se etorikoksib izloča v materino mleko. Etorikoksib se izloča v mleko podgan v laktaciji. Ženske, ki jemljejo etorikoksib, ne smejo dojiti (glejte poglavji 4.3 in 5.3).

Plodnost

Uporabe etorikoksiba, tako kot uporabe drugih učinkovin, ki zavirajo COX-2, pri ženskah, ki nameravajo zanositi, ne priporočamo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Bolniki, pri katerih se med jemanjem etorikoksiba pojavi omotica, vrtoglavica ali somnolenca ne smejo voziti ali upravljati s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V kliničnih preskušanjih so varnost etorikoksiba ovrednotili pri 7.152 posameznikih, vključno s 4.614 bolniki z OA, RA, kronično bolečino v križu ali ankilozirajočim spondilitisom (približno 600 bolnikov z OA ali RA se je zdravilo eno leto ali več).

V kliničnih študijah je bil profil neželenih učinkov podoben pri bolnikih z OA ali RA, ki so jih z etorikoksibom zdravili leto dni ali več.

V klinični študiji akutnega uričnega artritisa so bolnike 8 dni zdravili z etorikoksibom v odmerku 120 mg enkrat na dan. Profil neželenih učinkov v tej študiji je bil na splošno podoben kot v kombinaciji študij OA, RA in kronične bolečine v križu.

Na voljo so tudi združeni podatki treh z učinkovino nadzorovanih preskušanj iz okvira programa spremljanja izidov srčno-žilne varnosti. V ta preskušanja je bilo vključenih 17.412 bolnikov z OA ali RA, ki so se z etorikoksibom (v odmerku 60 mg ali 90 mg) zdravili v povprečju približno 18 mesecev. Podatki o varnosti in podrobnosti o tem programu so predstavljeni v poglavju 5.1.

V kliničnih študijah akutne bolečine po kirurških posegih na zobeh, v katere je bilo vključenih 614 bolnikov, ki so prejeli etorikoksib (v odmerku 90 mg ali 120 mg), je bil profil neželenih učinkov na splošno podoben kot v študijah OA, RA in kronične bolečine v križu.

Tabelarni seznam neželenih učinkov

V nadaljevanju so navedeni neželeni učinki, o katerih so poročali z večjo pogostnostjo kot pri placebo v kliničnih preskušanjih pri bolnikih z OA, RA, kronično bolečino v križu ali ankilozirajočim spondilitisom, ki so se z etorikoksibom v odmerkih 30 mg, 60 mg ali 90 mg do priporočenega odmerka zdravili do 12 tednov, v študijah programa MEDAL do 3 ½ let, v krajših študijah akutne bolečine do 7 dni ali v obdobju trženja zdravila (glejte preglednico 1):

Preglednica 1:

Organski sistem	Neželeni učinki	Kategorija pogostnosti*
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>	alveolarni osteitis	pogosti
	gastroenteritis, okužba zgornjih dihal, okužba sečil	občasni

1.3.1	Etoricoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	anemija (primarno povezana s krvavitvami iz prebavil), levkopenija, trombocitopenija	občasni
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost [‡] ^β	občasni
	angioedem/anafilaktične/anafilaktoidne reakcije, vključno s šokom [‡]	redki
Presnovne in prehranske motnje	edem/zadrževanje tekočine	pogosti
	povečanje ali zmanjšanje apetita, povečanje telesne mase	občasni
Psihiatrične motnje	tesnoba, depresija, zmanjšana sposobnost jasnega mišljenja, halucinacije [‡]	občasni
	zmedenost [‡] , nemir [‡]	redki
Bolezni živčevja	omotica, glavobol	pogosti
	disgevzija, nespečnost, parestezija/hipestezija, somnolenca	občasni
Očesne bolezni	zamegljen vid, konjunktivitis	občasni
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	tinitus, vrtoglavica	občasni
Srčne bolezni	palpitacije, aritmija [‡]	pogosti
	atrijska fibrilacija, tahikardija [‡] , kongestivno srčno popuščanje, nespecifične spremembe EKG, angina pectoris [‡] , miokardni infarkt [§]	občasni
Žilne bolezni	hipertenzija	pogosti
	zardevanje, cerebrovaskularni dogodek [§] , prehodna možganska ishemija, hipertenzivna kriza [‡] , vaskulitis [‡]	občasni
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	bronhospazem [‡]	pogosti
	kašelj, dispneja, epistaksa	občasni
Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu	zelo pogosti
	zaprtje, napenjanje, gastritis, zgaga/refluks kisline, diareja, dispepsija/neugodje v epigastriju, navzea, bruhanje, ezofagitis, razjeda v ustih	pogosti
	napihnen trebuh, spremenjen vzorec iztrebljanja, suha usta, razjeda želodca in dvanajstnika, peptična razjeda, vključno s perforacijami in krvavitvami v prebavilih, sindrom iritabilnega kolona, pankreatitis [‡]	občasni
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zvišana vrednost ALT, zvišana vrednost AST	pogosti
	hepatitis [‡]	redki
	odpoved jeter [‡] , zlatenica [‡]	redki [†]
Bolezni kože in podkožja	ekhimozna	pogosti

1.3.1	Etoricoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

	edem obraza, pruritus, izpuščaj, eritem [‡] , urtikarija [‡]	občasni
	Stevens-Johnsonov sindrom [‡] , toksična epidermalna nekroliza [‡] , fiksni medikamentni eksantem [‡]	redki [†]
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mišični krč/spazem, mišično-skeletna bolečina/okorelost	občasni
Bolezni sečil	proteinurija, povišana vrednost serumskega kreatinina, odpoved ledvic/ledvična insuficienca [‡] (glejte poglavje 4.4)	občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija/utrujenost, gripi podobna bolezen	pogosti
	bolečina v prsnem košu	občasni
Preiskave	povišana vrednost dušika - sečnine v krvi, zvišana vrednost kreatinfosfokinaze, hiperkaliemija, povišane vrednosti sečne kisline	občasni
	znižana vrednost natrija v krvi	redki

*Kategorija pogostnosti: opredeljena za vsak neželeni učinek glede na pogostnost poročanja v podatkovno bazo kliničnih preskušanj: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$).

[‡]Ta neželeni učinek so opazili v obdobju trženja. Njegova pogostnost je bila ocenjena na podlagi največje pogostnosti, ki so jo zaznali med podatki iz kliničnih preskušanj, združenih glede na indikacijo in odobreni odmerek.

[†]Kategorija pogostnosti "redki" je bila opredeljena glede na smernico za Povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC) (ver. 2, sep 2009) na podlagi ocenjene zgornje meje 95-odstotnega intervala zaupanja za 0 dogodkov, upoštevajoč število oseb, zdravljenih z etorikoksibom, v analizi združenih podatkov faze III glede na odmerek in indikacijo (n = 15.470).

[§]Preobčutljivost vključuje termine "alergija", "alergija na zdravilo", "preobčutljivost na zdravilo", "preobčutljivost", "nespecifična preobčutljivost", "preobčutljivostna reakcija" in "nespecifična alergija".

[§]Glede na analizo dolgoročnih, s placebom in z drugim zdravilom nadzorovanih kliničnih preskušanj so bili selektivni zaviralci COX-2 povezani s povečanim tveganjem za pojav resnih arterijskih trombotičnih dogodkov, vključno z miokardnim infarktom in možgansko kapjo. Glede na obstoječe podatke je malo verjetno, da absolutno povečanje tveganja za te dogodke preseže 1 % na leto (občasni).

V povezavi z uporabo NSAR-ov so poročali o naslednjih resnih neželenih učinkih, ki jih pri etorikoksibu ne moremo izključiti: nefrotoksičnosti, vključno z intersticijskim nefritisom in nefrotskim sindromom.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

1.3.1	Etoricoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

SI-1000 Ljubljana
 Tel: +386 (0)8 2000 500
 Faks: +386 (0)8 2000 510
 e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
 spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

V kliničnih študijah enkratni odmerki etorikoksiba do 500 mg in večkratni odmerki do 150 mg dnevno 21 dni niso imeli pomembnih toksičnih učinkov. Poročali so o primerih akutnega prevelikega odmerjanja etorikoksiba, vendar pa v večini primerov o neželenih učinkih niso poročali. Najpogostejši neželeni učinki so bili v skladu z varnostnim profilom etorikoksiba (npr. gastrointestinalni dogodki, kardiorespiratorni dogodki).

Zdravljenje

V primeru prevelikega odmerjanja so primerni običajni podporni ukrepi, npr. odstranitev neabsorbiranega zdravila iz prebavil ter uvedba kliničnega nadzora in podpornega zdravljenja, če je to potrebno.

Etorikoksiba se ne da odstraniti s hemodializo. Ni znano, če se etorikoksib odstrani s peritonealno dializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: nesteroidna protivnetna in protirevmatična zdravila, koksibi, oznaka ATC: M01AH05.

Mehanizem delovanja

Etorikoksib je znotraj območja kliničnih odmerkov peroralni selektivni zaviralec ciklooksigenaze-2 (COX-2).

V kliničnih farmakoloških študijah je imel etorikoksib v odmerkih do 150 mg dnevno od odmerka odvisen zaviralni učinek na COX-2, ne da bi zaviral COX-1. Etorikoksib ni zaviral tvorbe prostaglandinov v želodcu in ni vplival na delovanje trombocitov.

Ciklooksigenaza je odgovorna za sintezo prostaglandinov. Poznamo dve izoobliki, COX-1 in COX-2. COX-2 je izooblika encima, za katero se je pokazalo, da jo inducirajo provnetni dražljaji in za katero domnevajo, da je odgovorna predvsem za sintezo prostanooidnih mediatorjev bolečine, vnetja in povišane telesne temperature. COX-2 ima vlogo tudi pri ovulaciji, implantaciji in zaprtju arterioznega ductusa, regulaciji delovanja ledvic ter funkcije v centralnem živčnem sistemu (indukcija povišane telesne temperature, zaznavanje bolečine in kognitivna funkcija). Lahko igra vlogo tudi pri celjenju razjed. COX-2 so odkrili v tkivu okoli želodčnih razjed pri človeku, vendar pa njenega pomena za celjenje razjed še niso dokazali.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost

1.3.1	Etoricoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Pri bolnikih z osteoartrozo (OA) je etorikoksib v odmerku 60 mg enkrat na dan pomembno olajšal bolečino in izboljšal bolnikovo oceno stanja bolezni. Ti koristni učinki so se pojavili že drugi dan zdravljenja in se ohranili do 52 tednov. Študije z etorikoksibom v odmerku 30 mg enkrat na dan so v 12 tedenskem obdobju zdravljenja pokazale boljše učinkovitost glede na placebo (uporabili so podobno ocenjevanje kot v zgoraj omenjenih študijah). V študiji za določanje optimalnega odmerka je med 6 tedni zdravljenja etorikoksib v odmerku 60 mg pokazal večje izboljšanje kot v odmerku 30 mg za vse 3 primarne končne cilje. 30 mg odmerka niso preučevali za osteoartrozo rok.

Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom (RA) je etorikoksib v odmerkih 60 mg in 90 mg enkrat na dan pomembno olajšal bolečino in vnetje ter izboljšal gibljivost. V študijah, v katerih so ocenjevali odmerka 60 mg in 90 mg, so ti koristni učinki trajali celotno 12-tedensko obdobje zdravljenja. V študiji, v kateri so odmerek 60 mg enkrat na dan primerjali z odmerkom 90 mg enkrat na dan, sta bila oba odmerka učinkovitejša od placeba. Odmerek 90 mg je bil učinkovitejši od odmerka 60 mg glede na bolnikovo globalno oceno bolečine (na vizualni analogni lestvici od 0 do 100 mm); povprečno izboljšanje je bilo 2,71 mm (95-odstotni IZ: -4,98 mm; -0,45 mm).

Pri bolnikih z napadi akutnega uričnega artritisa je etorikoksib v odmerku 120 mg enkrat na dan med osemdnevnim zdravljenjem olajšal zmerno do zelo hudo bolečino in vnetje v sklepkih, primerljivo z indometacinom v odmerku 50 mg trikrat na dan. Olajšanje bolečine so opazili že 4 ure po začetku zdravljenja.

Pri bolnikih z ankilozirajočim spondilitisom je etorikoksib v odmerku 90 mg enkrat na dan pomembno olajšal bolečine v hrbtenici in pomembno zmanjšal vnetje ter izboljšal okornost in gibljivost hrbtenice. Klinično korist etorikoksiba so opazili že drugi dan po začetku zdravljenja, vzdrževala pa se je celih 52 tednov zdravljenja. V drugi študiji, v kateri so odmerek 60 mg primerjali z odmerkom 90 mg, je bila učinkovitost obeh odmerkov etorikoksiba podobna kot pri odmerku 1000 mg naproksena na dan. Pri bolnikih, ki so se nezadostno odzvali na dnevni odmerek 60 mg etorikoksiba 6 tednov, je zvišanje odmerka na 90 mg izboljšalo oceno jakosti bolečine v hrbtu (na vizualni analogni lestvici od 0 do 100 mm) za povprečno -2.70 mm (95-odstotni IZ: -4,88 mm; 0,52 mm), v primerjavi z nadaljevanjem zdravljenja z odmerkom 60 mg.

V klinični študiji, kjer so vrednotili bolečine po kirurških posegih na zobeh, so etorikoksib v odmerku 90 mg na dan uporabljali do največ tri dni. V podskupini bolnikov z zmerno bolečino ob izhodišču je etorikoksib v odmerku 90 mg na dan pokazal podoben analgetični učinek kot ibuprofen v odmerku 600 mg (16,11 proti 16,39; $p = 0,722$) in večji kot paracetamol/kodein v odmerku 600 mg/60 mg (11,00; $p < 0,001$) in placebo (6,84; $p < 0,001$), pri čemer so ocenjevali popolno olajšanje bolečin po prvih 6 urah (TOPAR6). Delež bolnikov, ki so poročali o potrebi po dodatnem zdravlilu za zmanjševanje bolečine v prvih 24 urah po odmerjanju, je bil 40,8 % za etorikoksib v odmerku 90 mg, 25,5 % za ibuprofen v odmerku 600 mg vsakih 6 ur, 46,7 % za paracetamol/kodein v odmerku 600 mg/60 mg vsakih 6 ur, za placebo pa 76,2 %. V tej študiji je bila mediana vrednost do začetka delovanja (zaznavno olajšanje bolečine) za etorikoksib v odmerku 90 mg 28 minut po odmerjanju.

Varnost

Mednarodni program vrednotenja dolgotrajne uporabe etorikoksiba in diklofenaka pri zdravljenju artritisa (Program MEDAL – Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term Program)
Program MEDAL je bil prospektivno zasnovan program vrednotenja srčno-žilne varnosti na osnovi združenih podatkov iz treh randomiziranih, dvojno slepih, s primerjalno učinkovino primerjanih preskušanj, študije MEDAL, študije EDGE II in študije EDGE.

V študiji MEDAL so spremljali srčno-žilne izide pri 17.804 bolnikih z OA in 5.700 bolnikih z RA, ki so se zdravili z etorikoksibom v odmerku 60 mg (OA) ali 90 mg (OA in RA) ali diklofenakom v

1.3.1	Etoricoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

odmerku 150 mg na dan. Zdravljenje je v povprečju trajalo 20,3 meseca (največ 42,3 meseca, mediana 21,3 meseca). V tem preskušanju so beležili le resne neželene učinke in prekinitve zdravljenja zaradi kateregakoli neželenega učinka.

Študiji EDGE in EDGE II sta primerjali, kako so bolniki prenašali etorikoksib in diklofenak glede neželenih učinkov v prebavilih. V študijo EDGE je bilo vključenih 7.111 bolnikov z OA, ki so se zdravili z etorikoksibom v odmerku 90 mg na dan (1,5-kratni priporočeni odmerek za zdravljenje OA) ali diklofenakom v odmerku 150 mg na dan. Zdravljenje je v povprečju trajalo 9,1 meseca (največ 16,6 mesecev, mediana 11,4 meseca). V študijo EDGE II je bilo vključenih 4.086 bolnikov z RA, ki so se zdravili z etorikoksibom v odmerku 90 mg na dan ali diklofenakom v odmerku 150 mg na dan. Zdravljenje je v povprečju trajalo 19,2 meseca (največ 33,1 meseca, mediana 24 mesecev).

V združenem programu MEDAL se je zdravilo 34.701 bolnikov z OA ali RA. Zdravljenje je v povprečju trajalo 17,9 mesecev (največ 42,3 meseca, mediana 16,3 meseca). Zdravljenje je pri približno 12.800 bolnikih trajalo dlje kot 24 mesecev. Bolniki, vključeni v program, so v izhodišču imeli raznolike srčno-žilne in gastrointestinalne dejavnike tveganja. Bolniki z nedavnim miokardnim infarktom in bolniki s premostitveno operacijo koronarnih arterij ali perkutano koronarno intervencijo v 6 mesecih pred vključitvijo so bili izključeni. V študijah je bila dovoljena uporaba gastroprotektivnih zdravil in majhnega odmerka acetilsalicilne kisline.

Varnost v celoti:

Delež srčno-žilnih trombotičnih dogodkov se pri uporabi etorikoksiba in diklofenaka ni pomembneje razlikoval. O kardiorespiratornih neželenih dogodkih so pri uporabi etorikoksiba pogosteje poročali kot pri uporabi diklofenaka, njihov pojav pa je bil odvisen od odmerka (glejte specifične rezultate v nadaljevanju). O neželenih učinkih v prebavilih in jetrih so pri uporabi diklofenaka poročali pomembno pogosteje kot pri uporabi etorikoksiba. Pojavnost neželenih učinkov v študijah EDGE in EDGE II ter neželenih učinkov, ki so jih smatrali za resne ali je bilo treba zaradi njih zdravljenje v študiji MEDAL prekiniti, je bila pri uporabi etorikoksiba večja kot pri uporabi diklofenaka.

Rezultati glede srčno-žilne varnosti:

Delež potrjenih resnih trombotičnih srčno-žilnih neželenih dogodkov (srčni, cerebrovaskularni in periferni žilni dogodki) je bil pri uporabi etorikoksiba primerljiv z deležem pri uporabi diklofenaka. Podatki so povzeti v spodnji preglednici. Delež trombotičnih dogodkov se v vseh analiziranih podskupinah bolnikov, vključno z bolniki z različnimi stopnjami srčno-žilnega tveganja v izhodišču, pri uporabi etorikoksiba ni statistično pomembneje razlikoval od deleža pri uporabi diklofenaka. Če gledamo ločeno, je bilo relativno tveganje za potrjene resne srčno-žilne trombotične dogodke pri uporabi etorikoksiba v odmerku 60 mg ali 90 mg podobno kot pri uporabi diklofenaka v odmerku 150 mg.

Preglednica 2: Deleži potrjenih trombotičnih srčno-žilnih dogodkov (združeni podatki programa MEDAL)			
	etorikoksib (N = 16.819) 25.836 bolniških let (patient-years)	diklofenak (N = 16.483) 24.766 bolniških let (patient-years)	primerjava med zdraviloma
	delež[†] (95-odstotni IZ)	delež[†] (95-odstotni IZ)	relativno tveganje (95-odstotni IZ)
Potrjeni resni trombotični srčno-žilni neželeni dogodki			
Po protokolu	1,24 (1,11; 1,38)	1,30 (1,17; 1,45)	0,95 (0,81; 1,11)

1.3.1	Etoricoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Vključeni, z namenom zdravljenja (intent-to-treat)	1,25 (1,14; 1,36)	1,19 (1,08; 1,30)	1,05 (0,93; 1,19)
Potrjeni srčni dogodki			
Po protokolu	0,71 (0,61; 0,82)	0,78 (0,68; 0,90)	0,90 (0,74; 1,10)
Vključeni, z namenom zdravljenja (intent-to-treat)	0,69 (0,61; 0,78)	0,70 (0,62; 0,79)	0,99 (0,84; 1,17)
Potrjeni cerebrovaskularni dogodki			
Po protokolu	0,34 (0,28; 0,42)	0,32 (0,25; 0,40)	1,08 (0,80; 1,46)
Vključeni, z namenom zdravljenja (intent-to-treat)	0,33 (0,28; 0,39)	0,29 (0,24; 0,35)	1,12 (0,87; 1,44)
Potrjeni periferni žilni dogodki			
Po protokolu	0,20 (0,15; 0,27)	0,22 (0,17; 0,29)	0,92 (0,63; 1,35)
Vključeni, z namenom zdravljenja (intent-to-treat)	0,24 (0,20; 0,30)	0,23 (0,18; 0,28)	1,08 (0,81; 1,44)

[†]Dogodki na 100 bolniških let (patient-years); IZ = interval zaupanja

N = skupno število vključenih bolnikov po protokolu

Po protokolu (per-protocol): vsi dogodki med zdravljenjem v študiji ali v 14 dneh po prekinitvi zdravljenja (bolniki, ki so vzeli < 75 % zdravila, predvidenega v študiji, ali so > 10 % časa jemali NSAR-e, ki niso bili predvideni v študiji, so izključeni).

Vključeni bolniki, z namenom zdravljenja (intent-to-treat): vsi potrjeni dogodki do konca preskušanja (vključno z bolniki, pri katerih bi po prekinitvi zdravljenja lahko bila izvedena intervencija, ki ni bila predvidena v študiji). Skupno število randomiziranih bolnikov: n = 17.412 za etorikoksib in 17.289 za diklofenak,

Umrljivost zaradi srčno-žilnih dogodkov in skupna umrljivost je bila v skupini, ki je prejela etorikoksib, podobna kot v skupini, ki je prejela diklofenak.

Kardiorenalni dogodki:

Približno 50 % bolnikov, vključenih v študijo MEDAL, je ob vključitvi imelo anamnezo hipertenzije. V študiji je bila pojavnost prekinitev zdravljenja zaradi neželenih dogodkov, povezanih s hipertenzijo, statistično pomembno večja pri etorikoksibu kot diklofenaku. Pojavnost kongestivnega srčnega popuščanja (prekinitve zdravljenja in resni dogodki) je bila pri uporabi etorikoksiba v odmerku 60 mg podobna kot pri uporabi diklofenaka v odmerku 150 mg, pri uporabi etorikoksiba v odmerku 90 mg pa večja kot pri uporabi diklofenaka v odmerku 150 mg (statistično pomembno pri uporabi etorikoksiba v odmerku 90 mg v primerjavi z diklofenakom v odmerku 150 mg pri kohorti MEDAL OA). Pojavnost potrjenega kongestivnega srčnega popuščanja (resni dogodki, zaradi katerih je bil potreben sprejem na zdravljenje v bolnišnico ali obisk ambulante za nujne primere) je bila pri uporabi etorikoksiba nepomembno večja kot pri uporabi diklofenaka v odmerku 150 mg in odvisna od odmerka. Pojavnost prekinitev zdravljenja zaradi neželenih dogodkov, povezanih z edemi, je bila pri uporabi etorikoksiba večja kot pri uporabi diklofenaka v odmerku 150 mg in odvisna od odmerka (statistično pomembno pri uporabi etorikoksiba v odmerku 90 mg, ne pa pri uporabi etorikoksiba v odmerku 60 mg).

Rezultati kardiorenalnih študij EDGE in EDGE II so v skladu z rezultati, opisanimi za študijo MEDAL.

V posameznih študijah programa MEDAL so bile absolutne pojavnosti prekinitev zdravljenja v vseh skupinah, ki so prejemale etorikoksib (v odmerku 60 mg ali 90 mg) naslednje: do 2,6 % zaradi hipertenzije, do 1,9 % zaradi edemov in do 1,1 % zaradi kongestivnega srčnega popuščanja. Delež

1.3.1	Etoricoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

prekinitev zdravljenja je bil pri uporabi etorikoksiba v odmerku 90 mg večji kot pri uporabi etorikoksiba v odmerku 60 mg.

Program MEDAL – rezultati glede prenašanja zdravila glede neželenih učinkov v prebavilih: V vseh treh študijah programa MEDAL je bil delež prekinitev zdravljenja zaradi kateregakoli kliničnega gastrointestinalnega neželenega dogodka (npr. dispepsija, abdominalna bolečina, razjeda) pomembno manjši pri uporabi etorikoksiba kot pri uporabi diklofenaka. Deleži prekinitev zdravljenja zaradi neželenih kliničnih gastrointestinalnih dogodkov na sto bolniških let v celem obdobju študije so bili naslednji: 3,23 za etorikoksib in 4,96 za diklofenak v študiji MEDAL, 9,12 za etorikoksib in 12,28 za diklofenak v študiji EDGE ter 3,71 za etorikoksib in 4,81 za diklofenak v študiji EDGE II.

Program MEDAL – rezultati glede gastrointestinalne varnosti:

Dogodki v zgornjih prebavilih so v celoti definirani kot perforacije, razjede in krvavitve. V podskupino vseh zapletenih dogodkov v zgornjih prebavilih so vključene perforacije, obstrukcije in zapletene krvavitve, v podskupino nezapletenih dogodkov v zgornjih prebavilih pa nezapletene krvavitve in nezapletene razjede. Pri uporabi etorikoksiba je bil delež vseh dogodkov v zgornjih prebavilih pomembno manjši kot pri uporabi diklofenaka. Pri deležu zapletenih dogodkov razlika pri etorikoksibu in diklofenaku ni bila pomembna. Pri krvavitvah v zgornjih prebavilih (kombinacija zapletenih in nezapletenih) ni bilo pomembne razlike med etorikoksibom in diklofenakom. Pri bolnikih, ki so sočasno jemali majhen odmerek acetilsalicilne kisline (približno 33 % bolnikov), korist etorikoksiba za zgornja prebavila v primerjavi z diklofenakom ni bila statistično pomembna. Delež potrjenih zapletenih in nezapletenih kliničnih dogodkov v zgornjih prebavilih na sto bolniških let (perforacije, razjede in krvavitve) je bil pri uporabi etorikoksiba 0,67 (95-odstotni IZ: 0,57; 0,77), pri uporabi diklofenaka pa 0,97 (95-odstotni IZ: 0,85; 1,10), pri čemer je relativno tveganje 0,69 (95-odstotni IZ: 0,57; 0,83).

Ovrednoten je bil tudi delež potrjenih dogodkov v zgornjih prebavilih pri starejših bolnikih. Največje zmanjšanje so opazili pri bolnikih, starih 75 let ali starejših (1,35 [95-odstotni IZ: 0,94; 1,87] dogodkov na sto bolniških let pri etorikoksibu in 2,78 [95-odstotni IZ: 2,14, 3,56] dogodkov na sto bolniških let pri diklofenaku).

Delež potrjenih dogodkov v spodnjih prebavilih (perforacija tankega ali debelega črevesa, obstrukcija ali krvavitve) se pri uporabi etorikoksiba ni pomembneje razlikoval od deleža pri uporabi diklofenaka.

Program MEDAL – rezultati varnosti za jetra:

Uporaba etorikoksiba je bila povezana s statistično pomembno manjšim deležem prekinitev zdravljenja zaradi z jetri povezanih neželenih dogodkov kot uporaba diklofenaka. V združenem programu MEDAL je bilo zaradi z jetri povezanih neželenih dogodkov zdravljenje prekinjeno pri 0,3 % bolnikov, ki so prejeli etorikoksib, in 2,7 % bolnikov, ki so prejeli diklofenak. Delež na sto bolniških let je za etorikoksib znašal 0,22, za diklofenak pa 1,84 (p-vrednost je bila < 0,001 za etorikoksib v primerjavi z diklofenakom). Večina jetrnih neželenih dogodkov v programu MEDAL ni bila resnih.

Dodatni podatki o trombotični srčno-žilni varnosti

V kliničnih študijah izven programa MEDAL se je z etorikoksibom v odmerku ≥ 60 mg zdravilo približno 3.100 bolnikov. Zdravljenje je trajalo 12 tednov ali več. Deleži potrjenih resnih trombotičnih srčno-žilnih zapletov se pri bolnikih, ki so prejeli etorikoksib v odmerku ≥ 60 mg, placebo ali NSAR-e, razen naproksena, niso opazno razlikovali. Vendar je bil delež teh zapletov večji pri bolnikih, ki so prejeli etorikoksib, kot pri bolnikih, ki so prejeli naproksen v odmerku 500 mg dvakrat na dan. Razlika v antitrombotičnem delovanju med nekaterimi NSAR-i, ki zavirajo COX-1, in selektivnimi zaviralci COX-2 je pri bolnikih s tveganjem za trombembolične dogodke lahko klinično pomembna. Zaviralci COX-2 zmanjšajo tvorbo sistemskega (in zato možno tudi endotelijskega) prostaciklina, ne da bi vplivali na tromboksan. Klinične pomembnosti tega odkritja niso dokazali.

1.3.1	Etoricoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Dodatni podatki o gastrointestinalni varnosti

V dveh 12-tedenskih, dvojno slepih endoskopskih študijah je bila kumulativna pojavnost razjed želodca in dvanajstnika pomembno manjša pri bolnikih, ki so se zdravili z etorikoksibom v odmerku 120 mg enkrat na dan, kot pri bolnikih, ki so se zdravili z naproksenom v odmerku 500 mg dvakrat na dan ali ibuprofenom v odmerku 800 mg trikrat na dan. Pojavnost razjed je bila pri etorikoksibu večja kot pri placebo.

Študija delovanja ledvic pri starejših bolnikih

V randomizirani, dvojno slepi, s placebo primerjani vzporedni študiji so ocenjevali učinek 15-dnevnega zdravljenja z etorikoksibom (v odmerku 90 mg), celekoksibom (v odmerku 200 mg dvakrat na dan), naproksenom (v odmerku 500 mg dvakrat na dan) in placebo na izločanje natrija v urinu, krvni tlak in druge kazalce delovanja ledvic pri preiskovancih, starih 60 do 85 let, na dieti z 200 mEq natrija na dan. Vpliv etorikoksiba, celekoksiba in naproksena na izločanje natrija v urinu je bil v 2 tednih zdravljenja podoben. Vsa preučevana zdravila so v primerjavi s placebo zvišala sistolični krvni tlak, pri tem pa je bil etorikoksib v primerjavi s celekoksibom in naproksenom povezan s statistično pomembnim zvišanjem krvnega tlaka 14. dan zdravljenja (povprečna sprememba glede na izhodiščno vrednost sistoličnega krvnega tlaka: etorikoksib 7,7 mmHg, celekoksib 2,4 mmHg, naproksen 3,6 mmHg).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Peroralno zaužiti etorikoksib se dobro absorbira. Absolutna biološka uporabnost je približno 100 %. Po odmerjanju 120 mg enkrat na dan do stanja dinamičnega ravnovesja so maksimalno plazemsko koncentracijo (geometrična sredina C_{max} = 3,6 µg/ml) pri odraslem izmerili približno eno uro (T_{max}) po zaužitju na tešče. Geometrična sredina površine pod krivuljo (AUC_{0-24} ur) je znašala 37,8 µg•h/ml.

Farmakokinetika etorikoksiba je v območju kliničnih odmerkov linearna.

Jemanje s hrano (obrok z veliko maščobami) ni vplivalo na obseg absorpcije etorikoksiba po zaužitju 120 mg odmerka. Vplivalo je na hitrost absorpcije in povzročilo 36 % zmanjšanje C_{max} in podaljšanje T_{max} za 2 uri. Ti podatki ne veljajo za klinično pomembne. V kliničnih študijah se je etorikoksib uporabljal ne glede na vnos hrane.

Porazdelitev

Približno 92 % etorikoksiba se pri ljudeh v koncentracijah 0,05 do 5 µg/ml veže na plazemske beljakovine. Volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (V_{dss}) je bil pri ljudeh približno 120 l.

Etorikoksib pri podganah in kuncih prehaja skozi posteljico. Pri podganah prehaja skozi krvno-možgansko pregrado.

Biotransformacija

Etorikoksib se močno presnavlja, < 1 % odmerka se pojavi v urinu v obliki prvotne učinkovine.

Glavna presnovna pot je tvorba 6'-hidroksimetilnega presnovka, ki jo katalizirajo encimi CYP.

Pokazalo se je, da CYP3A4 sodeluje pri presnovi etorikoksiba *in vivo*. *In vitro* študije kažejo, da lahko tudi CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 in CYP2C19 katalizirajo glavno presnovno pot, vendar njihove kvantitativne vloge niso preučevali *in vivo*.

Pri človeku so ugotovili pet presnovkov. Glavni presnovek je 6'-karboksilni derivat etorikoksiba, ki nastane z nadaljnjo oksidacijo 6'-hidroksimetilnega presnovka. Ta glavna presnovka nimata merljive aktivnosti ali le šibko zavirata COX-2. Noben od teh presnovkov ne zavira COX-1.

Izločanje

1.3.1	Etoricoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Po enkratnem intravenskem odmerku 25 mg radioaktivno označenega etorikoksiba, ki so ga dobili zdravi preiskovanci, se je 70 % radioaktivnosti izločilo v urin in 20 % v blato, večinoma v obliki presnovkov. Manj kot 2 % sta se izločila v obliki nespremenjene učinkovine. Izločanje etorikoksiba poteka skoraj izključno s presnavljanjem, ki mu sledi izločanje skozi ledvice. Koncentracije etorikoksiba v stanju dinamičnega ravnovesja se dosežejo v sedmih dneh pri odmerjanju 120 mg enkrat na dan. Akumulacijsko razmerje je približno 2, kar ustreza razpolovnemu času približno 22 ur. Ocenjujejo, da znaša plazemski očistek po 25 mg intravenskem odmerku približno 50 ml/min.

Posebne populacije

Starejši: Farmakokinetika pri starejših bolnikih (starih 65 let ali več) je podobna kot pri mlajših bolnikih.

Spol: Farmakokinetika etorikoksiba je pri moških in ženskah podobna.

Jetrna okvara: Pri bolnikih z blago motnjo delovanja jeter (ocena po Child-Pughu 5–6), ki so dobivali odmerek 60 mg etorikoksiba enkrat na dan, je bila povprečna AUC za približno 16 % večja kot pri zdravih preiskovancih, ki so dobivali enak odmerek. Bolniki z zmerno motnjo delovanja jeter (ocena po Child-Pughu 7–9), ki so dobivali odmerek 60 mg etorikoksiba **vsak drugi dan**, so imeli povprečno AUC podobno kot zdravi preiskovanci, ki so jemali etorikoksib v odmerku 60 mg enkrat na dan. Etorikoksiba v odmerku 30 mg enkrat na dan pri tej populaciji niso preučevali. Kliničnih ali farmakokinetičnih podatkov za bolnike s hudo motnjo delovanja jeter (ocena po Child-Pughu ≥ 10) nimamo (glejte poglavji 4.2 in 4.3).

Ledvična okvara: Farmakokinetika enkratnega odmerka 120 mg etorikoksiba pri bolnikih z zmerno do hudo ledvično insuficienco ter pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo na hemodializi, se ni pomembno razlikovala od farmakokinetike pri zdravih preiskovancih. Hemodializa je k izločanju prispevala le neznatno (očistek dialize približno 50 ml/min). (Glejte poglavji 4.3 in 4.4.)

Pediatrična populacija: Farmakokinetike etorikoksiba pri pediatričnih bolnikih (< 12 let) niso preučevali.

V farmakokinetični študiji (n = 16) pri mladostnikih (starih 12 do 17 let) je bila farmakokinetika pri mladostnikih s telesno maso 40 do 60 kg, ki so dobivali etorikoksib v odmerku 60 mg enkrat na dan, in mladostnikih s telesno maso > 60 kg, ki so dobivali etorikoksib v odmerku 90 mg enkrat na dan, podobna farmakokinetiki pri odraslih, ki so dobivali etorikoksib v odmerku 90 mg enkrat na dan. Varnosti in učinkovitosti etorikoksiba pri otrocih niso dokazali (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V predkliničnih študijah se je pokazalo, da etorikoksib ni genotoksičen. Pri miših etorikoksib ni deloval karcinogeno. Pri podganah so se pojavili hepatocelularni adenomi in folikularni adenomi ščitnice pri > 2-kratnem dnevnem odmerku za človeka (90 mg) glede na sistemsko izpostavljenost pri dnevnem odmerjanju približno dve leti. Hepatocelularni adenomi in folikularni adenomi ščitnice, ki so jih opazili pri podganah, so posledica za podgane specifičnega mehanizma, povezanega z indukcijo jetrnih encimov CYP. Ni se pokazalo, da bi etorikoksib pri ljudeh inducirjal jetrne encime CYP3A.

Pri podganah se je toksičnost za prebavila povečala z odmerkom in časom izpostavljenosti. V 14-tedenski študiji toksičnosti je etorikoksib povzročil razjede v prebavilih pri izpostavljenosti, večji od izpostavljenosti človeka pri terapevtskem odmerku. V 53- in 106-tedenskih študijah toksičnosti so razjede v prebavilih opazili tudi pri izpostavljenostih, ki so bile primerljive z izpostavljenostjo človeka

1.3.1	Etoricoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

pri terapevtskem odmerku. Pri psih so pri veliki izpostavljenosti opazili nenormalnosti ledvic in prebavil.

Etorikoksib ni deloval teratogeno v študijah škodljivega vpliva na sposobnost razmnoževanja pri podganah, ki so dobivale odmerek 15 mg/kg/dan (kar glede na sistemsko izpostavljenost ustreza približno 1,5-kratnemu dnevniemu odmerku pri človeku [90 mg]). Pri kuncih so pri izpostavljenosti, ki je bila manjša od izpostavljenosti človeka pri klinični uporabi dnevnega odmerka (90 mg), opazili z zdravljenjem povezano večjo pojavnost srčno-žilnih malformacij, niso pa opazili nobenih z zdravljenjem povezanih malformacij na zunanosti ali skeletu plodov. Pri podganah in kuncih so pri izpostavljenosti, ki je bila enaka ali večja od 1,5-kratne izpostavljenosti človeka, ugotovili od odmerka odvisno povečanje izgub zarodkov po ugnezdenju (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Etorikoksib se izloča v mleko podgan v laktaciji v koncentracijah, ki so približno dvakrat večje od koncentracij v plazmi. Telesna masa mladičev, katerih matere so v obdobju dojenja dobivale etorikoksib, se je zaradi izpostavljenosti mleku zmanjšala.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza
kalcijev hidrogenfosfat
premreženi natrijev karmelozat
natrijev stearilfumarat
brezvodni koloidni silicijev dioksid

Filmska obloga:

polivinilalkohol
titanov dioksid (E171)
makrogol 3000
smukec
Roticox 60 mg tablete vsebujejo tudi rumeni železov oksid (E172).
Roticox 90 mg in 120 mg tablete vsebujejo tudi rdeči železov oksid (E172).

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Roticox 30 mg filmsko obložene tablete

Pretisni omot (OPA/Al/PVC, Al folija): 7, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 98 ali 100 filmsko obloženih tablet, v

PI Text056470 1	- Updated:	Page 18 of 19
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Etoricoxib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

škatli.

Roticox 60 mg filmsko obložene tablete

Pretisni omot (OPA/Al/PVC, Al folija): 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98 ali 100 filmsko obloženih tablet, v škatli.

Roticox 90 mg filmsko obložene tablete

Pretisni omot (OPA/Al/PVC, Al folija): 5, 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98 ali 100 filmsko obloženih tablet, v škatli.

Roticox 120 mg filmsko obložene tablete

Pretisni omot (OPA/Al/PVC, Al folija): 5, 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98 ali 100 filmsko obloženih tablet, v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/17/02295/001-044

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 10. 3. 2017

Datum zadnjega podaljšanja: 9. 2. 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

1. 1. 2024