

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Etorikoksibu saturošas zāles (skatīt pielikumu I) 30 mg apvalkotās tabletes
Etorikoksibu saturošas zāles (skatīt pielikumu I) 60 mg apvalkotās tabletes
Etorikoksibu saturošas zāles (skatīt pielikumu I) 90 mg apvalkotās tabletes
Etorikoksibu saturošas zāles (skatīt pielikumu I) 120 mg apvalkotās tabletes
[Skatīt pielikumu I - aizpilda nacionāli]

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 30, 60, 90 vai 120 mg etorikoksiba (*Etoricoxib*).

Palīgvielas:

30 mg: 1,4 mg laktozes.

60 mg: 2,8 mg laktozes.

90 mg: 4,2 mg laktozes.

120 mg: 5,6 mg laktozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotās tabletes.

[Aizpilda nacionāli]

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Osteoartrīta (OA), reimatoīdā artrīta (RA), ankilozējošā spondilīta simptomu atvieglošanai un sāpju un iekaisuma simptomu novēršanai akūta podagras artrīta gadījumā.

Lēmums par selektīvo COX-2 inhibitoru ordinēšanu jāpieņem, izvērtējot vispārējo risku katram pacientam individuāli (skatīt apakšpunktu 4.3, 4.4).

4.2 Devas un lietošanas veids

<Etoricoxib> jālieto iekšķīgi un to var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm. Ja <Etoricoxib> lieto pirms ēšanas, iedarbību var novērot ātrāk. Tas jāņem vērā, ja nepieciešams ātri novērst simptomus.

Tā kā etorikoksiba kardiovaskulārais risks var palielināties, pieaugot devai un iedarbības laikam, terapijas laikam jābūt pēc iespējas īsākam un jālieto mazākā efektīvā deva. Pacientiem, īpaši ar osteoartrītu, periodiski jāizvērtē simptomu novēršanas nepieciešamība un atbildes reakcija uz terapiju (skatīt apakšpunktus 4.3, 4.4, 4.8 un 5.1).

Osteoartrīts

Ieteicamā deva ir 30 mg vienreiz dienā. Dažiem pacientiem, kuriem simptomi netiek pietiekami novērsti, iedarbīgumu var palielināt, paaugstinot devu līdz 60 mg vienreiz dienā. Ja devas palielināšana terapeitisko efektu nedod, jāapsver citas terapijas iespējas.

Reimatoīdais artrīts

Ieteicamā deva ir 90 mg vienreiz dienā.

Akūts podagras artrīts

Ieteicamā deva ir 120 mg vienreiz dienā. Etorikoksibu pa 120 mg drīkst lietot tikai akūtas simptomātikas periodā. Klīniskos pētījumos akūta podagras artrīta gadījumā etorikoksibs tika lietots 8 dienas.

Ankilozējošais spondilīts

Ieteicamā deva ir 90 mg vienreiz dienā.

Nav pierādīts, ka devas, kas lielāks par konkrētai indikācijai rekomendētajām, būtu efektīvākas, vai pētījumi ar lielākām devām nav veikti. Tādēļ:

deva OA gadījumā nedrīkst pārsniegt 60 mg dienā;

deva RA un ankilozējošā spondilīta gadījumā nedrīkst pārsniegt 90 mg dienā;

deva akūta podagras artrīta gadījumā nedrīkst pārsniegt 120 mg dienā, terapija nedrīkst būt ilgāka par 8 dienām.

Gados vecāki pacienti: gados vecākiem pacientiem deva nav jāpielāgo. Līdzīgi kā visām zālēm, gados vecākiem pacientiem jāievēro piesardzība lietošanā (skatīt apakšpunktu 4.4).

Aknu mazspēja

Neatkarīgi no indikācijas, pacientiem ar viegliem aknu funkcijas traucējumiem (5-6 punkti pēc *Child-Pugh* skalas) nedrīkst pārsniegt devu 60 mg vienreiz dienā. Neatkarīgi no indikācijas, pacientiem ar vidēji smagiem aknu funkcijas traucējumiem (7-9 punkti pēc *Child-Pugh* skalas) nedrīkst pārsniegt devu 60 mg **katru otro dienu**; var apsvērt iespēju ordinēt 30 mg devu vienreiz dienā.

Ir ierobežota klīniskā pieredze par lietošanu pacientiem ar vidēji smagiem aknu funkcijas traucējumiem, tādēļ šajos gadījumos jāievēro piesardzība. Nav klīniskas pieredzes par lietošanu pacientiem ar smagiem aknu funkcijas traucējumiem (≥ 10 punkti pēc *Child-Pugh* skalas), tādēļ šiem pacientiem zāļu lietošana ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktus 4.3, 4.4 un 5.2).

Nieru mazspēja

Pacientiem ar kreatinīna klīrensu ≥ 30 ml/min deva nav jāpielāgo (skatīt apakšpunktu 5.2). Pacientiem ar kreatinīna klīrensu < 30 ml/min etorikoksiba lietošana ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktus 4.3 un 4.4).

Lietošana bērniem

Etorikoksibs ir kontrindicēts bērniem un pusaudžiem līdz 16 gadu vecumam (skatīt apakšpunktu 4.3).

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no palīgvielām (skatīt apakšpunktu 6.1).

Aktīva peptiskā čūla vai kuņģa-zarnu (KZ) trakta asiņošana.

Pacientiem, kuriem iepriekš pēc acetilsalicilskābes vai nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu (*NPL*), tai skaitā COX-2 (ciklooksigenāzes-2) inhibitoru, lietošanas novēroja bronhospazmu, akūtu rinītu, deguna polipus, angioneirotisko tūsku, nātreni vai alerģiska tipa reakcijas.

Grūtniecības un zīdīšanas periods (skatīt apakšpunktus 4.6 un 5.3).

Smagi aknu funkcijas traucējumi (seruma albumīni < 25 g/l vai *Child-Pugh* rādītājs ≥ 10).

Noteiktais kreatinīna klīrenss < 30 ml/min.

Bērniem un pusaudžiem līdz 16 gadu vecumam.

Iekaisīga zarnu slimība.

Sastrēguma sirds mazspēja (NYHA II-IV)

Hipertensijas pacientiem, kuriem asinsspiediens pastāvīgi ir paaugstināts virs 140/90 mm Hg un to nevar pienācīgi kontrolēt.

Zināma sirds išēmiskā slimība, perifēro artēriju slimība un/vai cerebrovaskulārā slimība.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ietekme uz kuņģa un zarnu traktu

Pacientiem, kuri lietoja etorikoksibu, novēroja komplikācijas kuņģa un zarnu trakta augšējā daļā [perforācijas, čūlas un asiņošanas (PČA)], dažos gadījumos tās bija letālas.

Jāievēro piesardzība, ja ordinē pacientiem ar lielāko iespējamo NPL izraisīto kuņģa un zarnu trakta bojājumu risku: gados veciem pacientiem, pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto citus NPL vai acetilsalicilskābi, vai pacientiem ar tādām kuņģa un zarnu trakta slimībām anamnēzē kā čūla un KZ trakta asiņošana.

Ir paaugstināts kuņģa un zarnu trakta nevēlamo blakusparādību papildu risks (kuņģa un zarnu trakta čūla vai citas kuņģa un zarnu trakta komplikācijas), ja vienlaicīgi ar etorikoksibu tiek lietota acetilsalicilskābe (pat mazās devās). Ilgtermiņa klīniskajos pētījumos, salīdzinot selektīvos COX-2 inhibitorus + acetilsalicilskābi ar NPL + acetilsalicilskābi, nav konstatētas būtiskas atšķirības lietošanas drošībā saistībā ar ietekmi uz KZ traktu (skatīt apakšpunktu 5.1).

Ietekme uz kardiovaskulāro sistēmu

Klīniskie pētījumi liecina, ka selektīvo COX-2 inhibitoru grupas zāļu lietošana, salīdzinot ar placebo un dažiem NPL, var būt saistīta ar trombožu risku (īpaši miokarda infarkta (MI) un insulta). Tā kā etorikoksiba kardiovaskulārais risks var palielināties, pieaugot devai un iedarbības laikam, terapijas laikam jābūt pēc iespējas īsākam un jālieto mazākā efektīvā deva. Pacientiem, īpaši ar osteoartrītu, periodiski jāizvērtē simptomu novēršanas nepieciešamība un atbildes reakcija uz terapiju (skatīt apakšpunktus 4.2, 4.3, 4.8 un 5.1).

Pacientiem ar nozīmīgiem kardiovaskulāriem riska faktoriem (piem., hipertensija, hiperlipidēmija, cukura diabēts, smēķēšana) etorikoksibu var ordinēt tikai pēc rūpīgas apsvēršanas (skatīt apakšpunktu 5.1).

COX-2 selektīvie inhibitori nevar aizstāt acetilsalicilskābi kardiovaskulāro trombembolisko slimību profilaksē, jo tiem nav antiagregantu iedarbības. Tādēļ antiagregantu terapija nav jāpārtrauc (skatīt apakšpunktus 4.5 un 5.1).

Iedarbība uz nierēm

Nieru prostaglandīniem var būt kompensējoša nozīme nieru perfūzijas uzturēšanā. Tādēļ gadījumos, kad nieru perfūzija ir traucēta, etorikoksiba nozīmēšana var pazemināt prostaglandīnu veidošanos un līdz ar to arī nieru asinsplūsmu, tādējādi pasliktinot nieru funkciju. Vislielākais šādas reakcijas risks ir tiem pacientiem, kuriem jau iepriekš ir ievērojami traucēta nieru funkcija, nekompensēta sirds mazspēja vai ciroze. Šādiem pacientiem ir jāapsver nieru funkcijas kontrole.

Šķidrums aizture, tūska un hipertensija

Tāpat kā visām zālēm, kas inhibē prostaglandīnu sintēzi, arī lietojot etorikoksibu pacientiem novēroja šķidrums aizturi, tūska un hipertensiju. Visu nesteroido pretiekaisuma līdzekļu (NPL), ieskaitot etorikoksibu, lietošana var būt saistīta ar jaunu sastrēguma sirds mazspējas gadījumu vai tās recidīvu. Informāciju par devas atkarīgu atbildes reakciju skatīt apakšpunktā 5.1. Jāievēro piesardzība pacientiem ar sirds mazspēju anamnēzē, kreisā kambara disfunkciju vai hipertensiju, un pacientiem ar

jebkādas izcelsmes tūsku. Ja šādiem pacientiem klīniskie simptomi liecina par stāvokļa pasliktināšanos, jāveic attiecīgie pasākumi, tai skaitā etorikoksiba lietošanas pārtraukšana.

Etorikoksibs, īpaši lielākās devās, biežāk var izraisīt hipertensiju un tā var būt smagāka, salīdzinot ar dažiem citiem NPL un selektīvajiem COX-2 inhibitoriem. Tādēļ hipertensiju jākontrolē pirms ārstēšanas ar etorikoksibu uzsākšanas (skatīt apakšpunktu 4.3), un īpaša uzmanība etorikoksiba terapijas laikā jāpievērš asinsspiediena mērījumiem. Asinsspiediens jāmēra divas nedēļas pēc ārstēšanas uzsākšanas un periodiski pēc tam. Ja asinsspiediens būtiski paaugstinās, jālemj par alternatīvas terapijas iespēju.

Iedarbība uz aknām

Alanīna aminotransferāzes (AlAT) un/vai aspartāta aminotransferāzes (AsAT) paaugstināšanās (aptuveni trīs vai vairāk reizes virs normas augšējās robežas) ir aprakstīta aptuveni 1% pacientu, kuri klīniskos pētījumos tika ārstēti ar etorikoksibu 30, 60 un 90 mg dienā aptuveni vienu gadu.

Pacienti ar simptomiem un/vai pazīmēm, kas liecina par aknu disfunkciju, vai kuriem ir konstatēta aknu funkciju rādītāju novirze no normas, jānovēro. Ja tiek konstatēta pastāvīga aknu funkciju rādītāju novirze no normas (trīs reizes virs normas augšējās robežas), etorikoksiba lietošana ir jāpārtrauc.

Vispārējie

Ja ārstēšanas laikā pacientam novēro jebkuras augstāk minēto orgānu sistēmu funkcijas pasliktināšanos, tad attiecīgi jāīsteno un jāapsver iespēja pārtraukt etorikoksiba terapiju. Jāveic attiecīga medicīniska novērošana, ja etorikoksibu ordinē gados vecākiem pacientiem un pacientiem ar nieru, aknu vai sirds funkcijas traucējumiem.

Jāievēro piesardzība, kad terapija ar etorikoksibu tiek uzsākta pacientiem ar ievērojamu dehidratāciju. Pirms terapijas ar etorikoksibu uzsākšanas ieteicams pacientus rehidratēt.

Pēc reģistrācijas novērošanas periodā saistībā ar NPL un dažu selektīvo COX-2 inhibitoru lietošanu ļoti reti ir ziņots par nopietnām ādas reakcijām, tai skaitā eksfoliatīvo dermatītu, Stīvensa-Džonsona sindromu un toksisko epidermas nekrozi, dažas no tām bijušas letālas (skatīt apakšpunktu 4.8). Paaugstinātu šo reakciju risku pacientiem parasti novēro terapijas kursa sākumā, kad lielākajā daļā gadījumu reakcijas sākās terapijas pirmajā mēnesī. Ir ziņots par nopietnām paaugstinātas jutības reakcijām (tādām kā anafilakse un angioneirotiskā tūska) pacientiem, kuri lietoja etorikoksibu (skatīt apakšpunktu 4.8). Dažu selektīvo COX-2 inhibitoru lietošana pacientiem ar jebkādu alerģiju pret zālēm anamnēzē bija saistīta ar paaugstinātu ādas reakciju risku. Etorikoksiba lietošana jāpārtrauc tiklīdz parādās pirmie izsitumi uz ādas, gļotādas bojājumi vai jebkādas citas paaugstinātas jutības pazīmes.

Etorikoksibs var maskēt drudzi un citus iekaisuma simptomus.

Jāievēro piesardzība, ja etorikoksibu ordinē vienlaikus ar varfarīnu vai citiem perorālajiem antikoagulantiem (skatīt apakšpunktu 4.5).

Tāpat kā jebkuras zāles, kas inhibē ciklooksigenāzes/prostaglandīna sintēzi, arī etorikoksibu neiesaka lietot sievietēm, kuras plāno grūtniecību (skatīt apakšpunktus 4.6, 5.1 un 5.3).

<Etoricoxib> tabletes satur laktozi. Pacienti ar tādu retu iedzimtu patoloģiju kā galaktozes nepanesamība, *Lapp* laktāzes deficīts vai glikozes-galaktozes malabsorbcija šīs zāles lietot nedrīkst.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Farmakodinamiskā mijiedarbība

Perorālie antikoagulantī: pacientiem ar stabilizētu ilgstošu varfarīna terapiju, etorikoksiba lietošana pa 120 mg dienā bija saistīta ar protrombīna laika starptautiskā standartizētā koeficienta (INR, *international normalized ratio*) paaugstināšanos par apmēram 13%. Tādēļ pacientiem, kuri lieto

antikoagulantus, uzsākot ārstēšanu ar etorikoksibu, īpaši pirmajās dienās, vai mainot etorikoksiba devas, jākontrolē protrombīna laika rādītāji (skatīt apakšpunktu 4.4).

Diurētiskie līdzekļi, AKE inhibitori un angiotenzīna II antagonisti: NPL var samazināt diurētisko līdzekļu un citu antihipertensīvo līdzekļu iedarbību. Dažiem pacientiem ar nieru funkcijas traucējumiem (piem., dehidratētiem pacientiem vai gados vecākiem pacientiem ar nieru funkcijas traucējumiem) vienlaicīga AKE inhibitoru vai angiotenzīna II antagonistu un vielu, kas inhibē ciklooksigenāzi, lietošana var izraisīt tālāku nieru funkcijas pasliktināšanos, tai skaitā iespējama akūta nieru mazspēja, kas parasti ir atgriezeniska. Šī mijiedarbība ir jāņem vērā pacientiem, kuri etorikoksibu lieto vienlaicīgi ar AKE inhibitoriem vai angiotenzīna II antagonistiem. Tādēļ šāda kombinācija jāordinē piesardzīgi, it īpaši gados vecākiem cilvēkiem. Pacienti jānodrošina ar pietiekamu šķidruma daudzumu un pēc vienlaicīgas terapijas uzsākšanas, kā arī turpmāk periodiski jākontrolē nieru funkcija.

Acetilsalicilskābe: veselīgiem cilvēkiem līdzsvara koncentrācijā etorikoksiba deva 120 mg vienu reizi dienā neietekmē zemu devu acetilsalicilskābes (81 mg vienu reizi dienā) antiagreganta iedarbību. Etorikoksibu var lietot kopā ar acetilsalicilskābes devām, kuras lieto kardiovaskulāro slimību profilaksei (mazu devu acetilsalicilskābe). Tomēr vienlaicīga mazu acetilsalicilskābes devu un etorikoksiba lietošana var paaugstināt KZ trakta čūlu gadījumu skaitu vai citu komplikāciju risku, salīdzinot ar tikai etorikoksiba lietošanu. Neiesaka vienlaicīgi ordinēt etorikoksibu ar lielākām acetilsalicilskābes devām nekā nepieciešams kardiovaskulāro slimību profilaksei vai citiem NPL (skatīt apakšpunktus 5.1 un 4.4.).

Ciklosporīns un takrolīms: lai gan nav pētīta mijiedarbība ar etorikoksibu, tomēr ciklosporīna un takrolīma vienlaicīga lietošana ar NPL var palielināt ciklosporīna un takrolīma nefrotoksisko iedarbību. Ja etorikoksibu lieto vienlaicīgi ar kādu no šīm zālēm, jākontrolē nieru funkcija.

Farmakokinētiskā mijiedarbība

Etorikoksiba iedarbība uz citu zāļu farmakokinētiku

Litijs: NPL samazina litija izdali caur nierēm un tādējādi palielina litija plazmas koncentrāciju. Ja nepieciešams, uzsākot zāļu vienlaicīgu lietošanu un pārtraucot lietot NPL, rūpīgi jākontrolē litija koncentrācija asinīs un jāpielāgo litija deva.

Metotreksāts: divos pētījumos novērtēja etorikoksiba iedarbību, ordinējot 60, 90 vai 120 mg vienu reizi dienā septiņas dienas, reimatoīdā artrīta pacientiem, kuri vienu reizi nedēļā lietoja metotreksāta devas no 7,5 līdz 20 mg. Etorikoksibs devā 60 un 90 mg neietekmēja metotreksāta plazmas koncentrāciju vai nieru klīrensu. Vienā pētījumā 120 mg etorikoksiba neietekmēja, bet otrā pētījumā 120 mg etorikoksiba paaugstināja metotreksāta koncentrāciju plazmā par 28% un samazināja metotreksāta nieru klīrensu par 13%. Ja vienlaicīgi ordinē etorikoksibu un metotreksātu, iesaka kontrolēt metotreksāta izraisīto toksicitāti.

Perorālie kontracepcijas līdzekļi: 21 dienu lietojot vienlaicīgi 60 mg etorikoksiba un perorālos kontracepcijas līdzekļus, kas satur 35 mikrogramus etinilestradiola (EE) un 0,5 līdz 1 mg noretindrona, EE līdzsvara koncentrācijas AUC_{0-24st} palielinājās par 37%. Lietojot 120 mg etorikoksiba ar tiem pašiem perorālajiem kontracepcijas līdzekļiem, vai nu vienlaicīgi vai ar 12 stundu intervālu, EE līdzsvara koncentrācijas AUC_{0-24st} paaugstinājās par 50 līdz 60%. EE koncentrācijas pieaugums jāņem vērā, ja izvēlas perorālo kontracepcijas līdzekli, ko lieto vienlaicīgi ar etorikoksibu.

Hormonālā aizstājterapija (HAT): 28 dienas lietojot etorikoksibu 120 mg vienlaicīgi ar hormonālās aizvietošanas terapijas līdzekļiem, kas satur konjugētos estrogēnus (0,625 mg PREMARINTM), palielinājās līdzsvara koncentrācijas AUC_{0-24st} nekonjugētajam estronam (41%), ekvilīnam (76%) un 17- β -estradiolam (22%). Etorikoksiba ilgstošai lietošanai ieteikto devu (30, 60 un 90 mg) ietekme nav pētīta. Etorikoksiba 120 mg ietekme uz līdzsvara koncentrācijas AUC_{0-24st} šīm PREMARIN estrogēnu sastāvdaļām bija uz pusi mazāka kā tikai ar PREMARIN novērotā, un deva palielinājās no 0,625 līdz

1,25 mg. Šīs palielināšanās klīniskā nozīme nav zināma, un lielāku PREMARIN devu lietošana vienlaicīgi ar etorikoksibu nav pētīta. Jāņem vērā estrogēnu koncentrācijas pieaugums, ja izvēlas postmenopauzes terapiju, ko lieto kopā ar etorikoksibu, jo palielināta estrogēnu iedarbība var paaugstināt ar HAT saistīto nevēlamo blakusparādību risku.

Prednizons/prednizolons: zāļu savstarpējās mijiedarbības pētījumos etorikoksibs klīniski nozīmīgi neietekmēja prednizona/prednizolona farmakokinētiku.

Digoksīns: veselīgiem brīvprātīgajiem, ordinējot 120 mg etorikoksiba vienu reizi dienā 10 dienas, tas neietekmēja digoksīna līdzsvara stāvokļa AUC_{0-24st} vai elimināciju caur nierēm. Digoksīna C_{max} palielinājās par apmēram 33%. Lielākai daļai pacientu šī palielināšanās nav būtiska. Tomēr pacienti ar paaugstinātu digoksīna toksicitātes risku rūpīgi jānovēro, ja vienlaicīgi ordinē etorikoksibu un digoksīnu.

Etorikoksiba iedarbība uz zālēm, ko metabolizē sulfotransferāzes

Etorikoksibs ir cilvēka sulfotransferāzes aktivitātes inhibitors, īpaši SULT1E1, un to pierāda etinilestradiola koncentrācijas paaugstināšanās serumā. Tā kā pašreiz ir ierobežota pieredze par vairāku sulfotransferāžu iedarbību un to iedarbības klīniskā nozīme uz daudzām zālēm joprojām tiek novērtēta, jāievēro piesardzība, ja etorikoksibu ordinē vienlaicīgi ar citām zālēm, ko galvenokārt metabolizē ar cilvēka sulfotransferāzes (piem., perorālais salbutamols un minoksidils).

Etorikoksiba iedarbība uz zālēm, ko metabolizē CYP izoenzīmi

Pamatojoties uz pētījumiem *in vitro* nav sagaidāms, ka etorikoksibs inhibēs citohromus P450 (CYP), 1A2, 2C19, 2D6, 2E1 vai 3A4. Pētījumos, ordinējot veselīgiem brīvprātīgajiem 120 mg etorikoksiba dienā, CYP3A4 aktivitāte, novērtējot pēc eritromicīna izelpas testa, netika ietekmēta.

Citu zāļu ietekme uz etorikoksiba farmakokinētiku

Galvenais etorikoksiba metabolisma ceļš ir atkarīgs no CYP enzīmiem. CYP3A4 veicina etorikoksiba metabolismu *in vivo*. *In vitro* pētījumi liecināja, ka arī CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 un CYP2C19 var katalizēt galveno metabolisma ceļu, bet to kvantitatīvā nozīme *in vivo* nav pētīta.

Ketokonazols: ketokonazols, spēcīgs CYP3A4 inhibitors, ordinēts veselīgiem brīvprātīgajiem 400 mg devā vienu reizi dienā 11 dienas, klīniski nozīmīgi neietekmē etorikoksiba reizes devas 60 mg farmakokinētiku (AUC palielinās par 43%).

Rifampicīns: vienlaicīgi ordinējot etorikoksibu ar rifampicīnu, spēcīgu CYP enzīmu induktoru, par 65% samazinās etorikoksiba plazmas koncentrācija. Šīs mijiedarbības rezultātā var atkārtoties slimības simptomi, ja etorikoksibu lieto vienlaicīgi ar rifampicīnu. Lai gan šī informācija varētu liecināt par etorikoksiba devas palielināšanas nepieciešamību, lielāku nekā norādīts katrai indikācijai etorikoksiba devu lietošana kopā ar rifampicīnu nav pētīta, tādēļ tas nav ieteicams (skatīt apakšpunktu 4.2).

Antacīdie līdzekļi: antacīdie līdzekļi etorikoksiba farmakokinētiku klīniski nozīmīgi neietekmē.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Grūtniecība

Sievietēm, kuras plāno grūtniecību, etorikoksibu, tāpat kā citus zināmos COX-2 inhibitorus, lietot neiesaka.

Nav pieejami klīniskie dati par etorikoksiba ietekmi uz grūtniecību. Pētījumi ar dzīvniekiem liecināja par reproduktīvo toksicitāti (skatīt apakšpunktu 5.3). Iespējamais risks grūtniecei nav zināms. Etorikoksibs, tāpat kā citas zāles, kas inhibē prostaglandīnu sintēzi, var izraisīt dzemdes atoniju un priekšlaicīgu *ductus arteriosus* slēgšanos trešajā trimestrī. Grūtniecības laikā etorikoksibs ir

kontrindicēts (skatīt apakšpunktu 4.3). Ja sievietei ārstēšanas laikā iestājas grūtniecība, etorikoksiba lietošana jāpārtrauc.

Zīdīšana

Nav zināms vai etorikoksibs izdalās cilvēka pienā. Etorikoksibs izdalās žurku mātišu pienā. Sievietes, kuras lieto etorikoksibu, nedrīkst barot bērnu ar krūti (skatīt apakšpunktus 4.3 un 5.3).

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi ar etorikoksibu, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr pacientiem, kuriem etorikoksiba lietošanas laikā var novērot reiboni, vertigo vai miegainību, jāizvairās vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Klīniskajos pētījumos etorikoksiba drošība tika novērtēta apmēram 7152 pacientiem, tai skaitā apmēram 4614 pacientiem ar OA, RA, hroniskām sāpēm muguras lejasdaļā vai ankilozējošo spondilītu (apmēram 600 pacienti ar OA vai RA tika ārstēti vienu gadu vai ilgāk).

Klīniskajos pētījumos vienu gadu vai ilgāk ar etorikoksibu ārstētiem OA vai RA pacientiem nevēlamo blakusparādību profils bija līdzīgs.

Klīniskajos pētījumos akūta podagras artrīta pacienti tika ārstēti ar etorikoksibu 120 mg vienu reizi dienā astoņas dienas. Šajos pētījumos novēroto blakusparādību profils bija līdzīgs kombinētajos OA, RA un hronisku muguras lejasdaļu sāpju pētījumos novērotajam.

Tika ziņots par šādām nevēlamajām blakusparādībām pacientiem, kuri lietoja etorikoksibu 60 mg vai 90 mg līdz 12 nedēļām OA, RA, hronisku muguras lejasdaļu sāpju vai ankilozējošā spondilīta klīniskajos pētījumos, MEDAL programmas pētījumos vai pēcreģistrācijas periodā, un tās bija biežākas, salīdzinot ar placebo:

[Ļoti bieži (>1/10), bieži (>1/100 līdz <1/10), retāk (>1/1 000 līdz <1/100), reti (>1/10 000 līdz <1/1 000), ļoti reti (<1/10 000, ieskaitot atsevišķus gadījumus)].

Infekcijas un parazītozes

Retāk: gastroenterīts, augšējo elpošanas ceļu infekcijas, urīnceļu infekcijas.

Imūnās sistēmas traucējumi

Ļoti reti: paaugstinātas jutības reakcijas, tai skaitā angioneirotiskā tūska, anafilaktiskas/anafilaktoīdas reakcijas, ieskaitot šoku.

Metabolisma un barošanās traucējumi

Bieži: tūska/šķidrums aizture.

Retāk: apetītes palielināšanās vai samazināšanās, ķermeņa masas pieaugums.

Psihiskie traucējumi

Retāk: trauksme, depresija, pazeminātas garīgās spējas.

Ļoti reti: apjukums, halucinācijas.

Nervu sistēmas traucējumi

Bieži: reibonis, galvassāpes.

Retāk: garšas sajūtas traucējumi, bezmiegs, parestēzija/hipestēzija, miegainība.

Acu slimības

Retāk: redzes traucējumi, konjunktivīts.

Ausu un labirinta bojājumi

Retāk: troksnis ausīs, *vertigo*.

Sirds funkcijas traucējumi

Bieži: sirdsklauves.

Retāk: priekškambaru fibrilācija, sastrēguma sirds mazspēja, nespecifiskas izmaiņas EKG, miokarda infarkts*.

Asinsvadu sistēmas traucējumi

Bieži: hipertensija.

Retāk: pietūkums, cerebrovaskulāras parādības*, pārejoši išēmiski traucējumi.

Ļoti reti: hipertensīvā krīze.

Respiratorās, krūšu kuryja un videnes slimības

Retāk: klepus, aizdusa, deguna asiņošana.

Ļoti reti: bronhospazms.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Bieži: kuņģa un zarnu trakta darbības traucējumi (piem., vēdera sāpes, uzpūšanās, dedzināšana), caureja, dispepsija, diskomforta sajūta epigastrijā, slikta dūša.

Retāk: vēdera uzpūšanās, skābas atraugas, zarnu peristaltikas izmaiņas, aizcietējums, sausa mute, kuņģa un divpadsmitpirkstu zarnas čūla, kairinātas zarnas sindroms, barības vada iekaisums, mutes čūlas, vemšana, gastrīts.

Ļoti reti: peptiskā čūla, tai skaitā perforācija un asiņošana (galvenokārt gados vecākiem pacientiem).

Aknu un/vai žultsceļu traucējumi

Ļoti reti: hepatīts.

Ādas un zemādas audu bojājumi

Bieži: ekhimoze.

Retāk: sejas tūska, nieze, izsitumi.

Ļoti reti: nātrene, Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiskā epidermālā nekrolīze.

Skeleta-muskuļu, saistaudu un kaulu sistēmas bojājumi

Retāk: muskuļu krampji/spazmas, skeleta-muskuļu sāpes/stīvums.

Nieru un urīnceļu traucējumi

Retāk: proteinūrija.

Ļoti reti: nieru funkcijas traucējumi, tai skaitā nieru mazspēja, terapiju pārtraucot parasti atgriezeniska (skatīt apakšpunktu 4.4).

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Bieži: astēnija/nogurums, gripai līdzīgi simptomi.

Retāk: sāpes krūtīs.

Izmeklējumi:

Bieži: ALAT paaugstināšanās, AsAT paaugstināšanās.

Retāk: paaugstināts urea daudzums asinīs, kreatīna fosfokināzes paaugstināšanās, hematokrīta samazināšanās, hemoglobīna pazemināšanās, hiperkaliēmija, leikocītu un trombocītu skaita samazināšanās, seruma kreatinīna paaugstināšanās, urīnskābes pazemināšanās.

* Kā liecina ilgstošu placebo un aktīvi kontrolētu klīnisko pētījumu datu analīze, selektīvo COX-2 inhibitoru lietošana bija saistīta ar paaugstinātu nopietnu arteriālo trombožu risku, tai skaitā miokarda infarktu un insultu. Ņemot vērā esošos datus (retāk) ir maz ticams, ka šādu gadījumu absolūtā riska pieaugums pārsniegs 1 % gadā.

Ir ziņots par šādām nopietnām blakusparādībām, lietojot citus NPL, un tāpēc tās nevar izslēgt arī etorikoksibam: nefrotoksicitāte, tai skaitā intersticiāls nefrīts un nefrotiskais sindroms; hepatotoksicitāte, tai skaitā aknu funkcijas traucējumi, dzelte un pankreatīts.

4.9 Pārdozēšana

Klīniskajos pētījumos etorikoksiba reizes devas līdz 500 mg lietošana un vairākkārtēju devu līdz 150 mg/dienā lietošana 21 dienu neizraisīja nozīmīgu toksicitāti. Ir ziņots par akūtas pārdozēšanas gadījumiem ar etorikoksibu, lai gan vairumā gadījumu nav ziņots par nevēlamām blakusparādībām. Visbiežāk novērotās blakusparādības atbilda etorikoksiba drošības profilam (piemēram, KZ trakta parādības, kardiovaskulārās parādības).

Pārdozēšanas gadījumā iesaka veikt parastos pasākumus, piem., izvadīt neabsorbēto vielu no KZ trakta, veikt klīnisko novērošanu un, ja nepieciešams, veikt atbalstošas terapijas pasākumus.

Etorikoksibu nevar izvadīt ar hemodialīzi; nav zināms, vai etorikoksibu var izvadīt ar peritoneālās dialīzes palīdzību.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretiekaisuma un pretreimatisma līdzekļi, nesteroīdie līdzekļi, koksibi, ATĶ kods: M01 AH05

Darbības mehānisms

Klīnisko devu robežās etorikoksibs ir iekšķīgi lietojams, selektīvs ciklo-oksigenāzes-2 (COX-2) inhibitors.

Visos klīniskās farmakoloģijas pētījumos <Etoricoxib> izraisīja no devas atkarīgu COX-2 inhibīciju bez COX-1 inhibīcijas devās līdz 150 mg. Etorikoksibs neinhibē kuņģa prostaglandīnu sintēzi un neietekmē trombocītu funkcijas.

Ciklooksigenāze atbild par prostaglandīnu veidošanos. Ir identificētas divas izoformas: COX-1 un COX-2. COX-2 ir enzīma izoforma, ko inducē proinflammatorie kairinātāji. Tiek uzskatīts, ka COX-2 ir primāri atbildīga par sāpju, iekaisuma un drudža prostanoīdo mediatoru sintēzi. COX-2 ir arī iesaistīta ovulācijas, implantēšanās un *ductus arteriosus* slēgšanās procesos, nieru funkcijas regulācijā, centrālās nervu sistēmas funkcijās (drudža izraisīšana, sāpju uztvere un izziņas funkcija). Tā var ietekmēt arī čūlu sadzīšanu. COX-2 ir identificēta cilvēka audos ap kuņģa čūlu, bet tā saistība ar brūču sadzīšanas procesu nav noskaidrota.

Efektivitāte

Pacientiem ar osteoartrītu (OA) etorikoksibs 60 mg vienu reizi dienā būtiski samazināja sāpes un uzlaboja pacienta slimības stāvokļa pašnovērtējumu. Šo labvēlīgo iedarbību varēja novērot jau otrajā terapijas dienā un tā saglabājās līdz pat 52 nedēļām. Pētījumi, lietojot 30 mg etorikoksiba vienu reizi dienā, 12 nedēļu terapijas laikā pierādīja labāku efektivitāti kā placebo (izmantojot līdzīgus vērtējumus kā augstāk minētajos pētījumos). 6 nedēļu ilgus vairāku devu terapijas pētījumos visos 3 primārajos gala rādītājos etorikoksibs pa 60 mg uzrādīja būtiski labāku uzlabošanos kā 30 mg. Nav veikti 30 mg devas pētījumi pacientiem ar osteoartrītu rokas locītavās.

Pacientiem ar reimatoīdo artrītu (RA) etorikoksibs 90 mg vienu reizi dienā būtiski samazināja sāpes, iekaisumu un uzlaboja kustīgumu. Šī labvēlīgā iedarbība saglabājās visu 12 terapijas nedēļu laikā.

Pacientiem ar akūtu podagras artrītu etorikoksibs, ko lietoja pa 120 mg vienu reizi dienā astoņas dienas, atviegloja vidēji stipras līdz ļoti stipras locītavu sāpes un iekaisumu, salīdzinot ar indometacīnu 50 mg trīs reizes dienā. Sāpju samazināšanos varēja novērot jau četras stundas pēc terapijas sākšanas.

Pacientiem ar ankilozējošo spondilītu etorikoksibs 90 mg vienu reizi dienā būtiski samazināja muguras sāpes, iekaisumu, stīvumu un uzlaboja funkcionalitāti. Etorikoksiba klīniskais ieguvums tika novērots jau otrajā dienā pēc terapijas uzsākšanas un saglabājās visu 52 nedēļu ārstēšanas periodu.

Pētījumos, kuri speciāli tika veidoti tā, lai novērtētu etorikoksiba darbības sākšanos, iedarbība tika novērota jau 24 minūtes pēc devas lietošanas.

Drošība

MEDAL (Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term) pētījumu programma
MEDAL programma bija prospektīva dizaina kardiovaskulārās (KV) drošības rezultātu programma, kas apvienoja datus no trim randomizētiem, dubultmaskētiem, aktīva salīdzinošā preparāta kontrolētiem pētījumiem - MEDAL pētījuma, EDGE II un EDGE.

MEDAL pētījums bija pētījums ar mērķi noskaidrot KV iznākumu 17804 OA un 5700 RA pacientiem, kurus ārstēja ar 60 mg (OA) vai 90 mg (OA un RA) etorikoksiba vai 150 mg diklofenaka dienā vidēji 20,3 mēnešus (maksimāli 42,3 mēnešus, vidēji 21,3 mēnešus). Šajā plašajā pētījumā tika reģistrētas tikai nopietnas nevēlamas blakusparādības un blakusparādību izraisīta lietošanas pārtraukšana.

EDGE un EDGE II pētījumi salīdzināja etorikoksiba un diklofenaka panesamību kuņģa un zarnu traktā. EDGE pētījumā bija iesaistīti 7111 OA pacientu, kurus ārstēja ar etorikoksiba 90 mg devu dienā (1,5 reizes pārsniedz rekomendēto devu OA gadījumā) vai diklofenaku 150 mg dienā vidēji 9,1 mēnešus (maksimāli 16,6, vidēji 11,4 mēnešus). EDGE II pētījumā bija iesaistīti 4086 RA pacienti, kurus ārstēja ar etorikoksibu 90 g dienā vai diklofenaku 150 mg dienā vidēji 19,2 mēnešus (maksimāli 33,1 mēnešus, vidēji 24 mēnešus).

Apvienotajā MEDAL programmā 34701 pacients ar OA un RA tika ārstēts vidēji 17,9 mēnešus (maksimāli 42,3 mēnešus, vidēji 16,3 mēnešus), un aptuveni 12800 pacienti ārstēšanu saņēma vairāk kā 24 mēnešus. Programmā iesaistītajiem pacientiem pētījumu sākumā bija plašs kardiovaskulāro un kuņģa un zarnu trakta riska faktoru spektrs. Tika izslēgti pacienti ar nesenu notikušu miokarda infarktu, koronāro artēriju šuntēšanu vai perkutāno koronāro operāciju iepriekšējo 6 mēnešu laikā. Pētījumu laikā bija atļauts lietot gastroprotektīvos līdzekļus un mazas aspirīna devas.

Kopējie dati par drošību

Nozīmīgas atšķirības etorikoksiba un diklofenaka trombotisko kardiovaskulāro blakusparādību skaita ziņā netika novērotas. Kardioenālas nevēlamās blakusparādības etorikoksiba grupā tika novērotas biežāk kā diklofenaka grupā, un šī iedarbība bija atkarīga no devas (konkrētos rezultātus skatīt zemāk). Ar kuņģa un zarnu traktu un aknām saistītas nevēlamās blakusparādības daudz biežāk tika novērotas diklofenaka grupā nekā etorikoksiba grupā. EDGE un EDGE II novērotās blakusparādības un par nopietnām uzskatītās blakusparādības vai blakusparādības, kā rezultātā tika pārtraukta piedalīšanās MEDAL pētījumā, biežāk novēroja etorikoksiba nekā diklofenaka grupā.

Kardiovaskulārās drošības dati

Konstatētais nopietno trombotisko kardiovaskulāro blakusparādību skaits (kas sastāvēja no sirds, cerebrovaskulārajām un perifēro asinsvadu parādībām) etorikoksiba un diklofenaka grupā bija līdzīgs, un dati apkopoti tabulā zemāk. Nebija statistiski ticamas atšķirības trombotisko parādību skaita ziņā etorikoksibam un diklofenakam visās analizētajās apakšgrupās, ieskaitot pacientus, kuriem pētījuma sākumā bija dažādi kardiovaskulārā riska faktori. Apskatot atsevišķi, apstiprinātu trombotisko kardiovaskulāro nopietno blakusparādību relatīvais risks bija līdzīgs etorikoksibam 60 mg vai 90 mg, salīdzinot ar diklofenaku 150 mg.

1. Tabula. Apstiprinātais trombotisko KV notikumu rādītājs (apvienotā MEDAL programma)

	Etorikoksibs (N=16819) 25836 pacientgadi	Diklofenaks (N=16483) 24766 pacientgadi	Terapiju salīdzinājums
	Rādītājs[§] (95% TI)	Rādītājs[§] (95% TI)	Relatīvais risks (95% TI)
Apstiprinātas nopietnās trombotiskās kardiovaskulārās nevēlamās blakusparādības			
Atbilstoši protokolam	1,24 (1,11; 1,38)	1,30 (1,17; 1,45)	0,95 (0,81; 1,11)
Uzsākta ārstēšana	1,25 (1,14; 1,36)	1,19 (1,08; 1,30)	1,05 (0,93; 1,19)
Apstiprinātas kardiālas parādības			
Atbilstoši protokolam	0,71 (0,61; 0,82)	0,78 (0,68; 0,90)	0,90 (0,74; 1,10)
Uzsākta ārstēšana	0,69 (0,61; 0,78)	0,70 (0,62; 0,79)	0,99 (0,84; 1,17)
Apstiprinātas cerebrovaskulāras parādības			
Atbilstoši protokolam	0,34 (0,28; 0,42)	0,32 (0,25; 0,40)	1,08 (0,80; 1,46)
Uzsākta ārstēšana	0,33 (0,28; 0,39)	0,29 (0,24; 0,35)	1,12 (0,87; 1,44)
Apstiprinātas perifēro asinsvadu parādības			
Atbilstoši protokolam	0,20 (0,15; 0,27)	0,22 (0,17; 0,29)	0,92 (0,63; 1,35)
Uzsākta ārstēšana	0,24 (0,20; 0,30)	0,23 (0,18; 0,28)	1,08 (0,81; 1,44)
[§] parādību skaits uz 100 pacientgadiem; TI= ticamības intervāls N= kopējais protokola populācijā iesaistīto pacientu skaits Atbilstoši protokolam: visas parādības pētījuma terapijas laikā vai līdz 14 dienām pēc pabeigšanas (izslēgti: pacienti, kuri lietoja < 75% no pētījuma zālēm vai lietoja ne-pētījuma NPL >10% no pētījuma laika). Uzsākta ārstēšana: visas apstiprinātās parādības līdz pat pētījuma beigām (ieskaitot pacientus, kuri iespējams tika pakļauti ne-pētījuma terapijai pēc pētījuma terapijas pabeigšanas). Kopējais randomizēto pacientu skaits n=17412 etorikoksiba un 17289 diklofenaka grupā.			

KV mirstība, kā arī kopējā mirstība, etorikoksiba un diklofenaka terapijas grupās bija līdzīga.

Kardiorenālas parādības

Aptuveni 50% MEDAL pētījumā iesaistīto pacientu anamnēzē pētījuma sākumā bija hipertensija. Statistiski ticami vairāk pacientu pētījumu pārtrauca ar hipertensiju saistītu blakusparādību dēļ etorikoksiba grupā, salīdzinot ar diklofenaku. Sastrēguma sirds mazspējas nevēlamo blakusparādību sastopamība (pārtraukšana vai nopietns gadījums) bija līdzīga etorikoksibam 60 mg, salīdzinot ar diklofenaku 150 mg; tomēr šo parādību skaits bija lielāks etorikoksiba 90 mg grupā, salīdzinot ar diklofenaka 150 mg grupu (statistiski ticami etorikoksibam 90 mg, salīdzinot ar diklofenaku 150 mg MEDAL OA pacientu grupā). Sastrēguma sirds mazspējas nevēlamo blakusparādību sastopamība (gadījumi, kas bija nopietni un izraisīja hospitalizāciju vai neatliekamās palīdzības nodaļas apmeklējumu) etorikoksiba grupā, salīdzinot ar diklofenaka 150 mg grupu, nebija būtiski lielāka, un šis efekts bija atkarīgs no devas. Lietošanas pārtraukšanu ar tūsķu saistītu nevēlamo blakusparādību dēļ biežāk novēroja etorikoksiba nekā diklofenaka 150 mg grupā, un šis efekts bija atkarīgs no devas (statistiski ticami etorikoksiba 90 mg grupā, bet ne etorikoksiba 60 mg grupā).

Kardiorenālie rezultāti no EDGE un EDGE II saskanēja ar MEDAL pētījumā aprakstītajiem.

Atsevišķos MEDAL programmas pētījumos ar etorikoksibu (60 mg vai 90 mg) absolūtais pārtraukšanu skaits jebkurā no terapijas grupām bija līdz pat 2,6% hipertensijas dēļ, līdz 1,9% tūsķas dēļ un līdz 1,1% sastrēguma sirds mazspējas dēļ, biežāk pārtraukšanu novēroja etorikoksiba 90 mg grupā, nekā etorikoksiba 60 mg grupā.

MEDAL programmas rezultāti par panesamību attiecībā uz kuņģa un zarnu traktu

Katrā no trīs MEDAL programmas pētījumiem ar etorikoksibu novēroja ticami mazāku terapijas pārtraukšanas skaitu jebkādu klīnisku (piemēram, dispepsija, sāpes vēderā, čūla) KZ trakta nevēlamo blakusparādību dēļ, salīdzinot ar diklofenaku. Lietošanas pārtraukšanas rādītājs nevēlamu klīnisku KZ

trakta parādību dēļ uz simts pacientgadiem visa pētījuma laikā bija šāds: 3,23 etorikoksiba un 4,96 diklofenaka grupā MEDAL pētījumā; 9,12 etorikoksiba un 12,28 diklofenaka grupā EDGE pētījumā un 3,71 etorikoksiba un 4,81 diklofenaka grupā EDGE II pētījumā.

MEDAL programmas rezultāti par drošību attiecībā uz kuņģa un zarnu traktu
Kopumā augšējā KZ trakta parādības ietvērā perforācijas, čūlas un asiņošanas. Kopumā augšējā KZ trakta parādību, ko uzskatīja par komplikētām, apakšgrupa ietvērā perforācijas, obstrukcijas un komplikētas asiņošanas; augšējā KZ trakta parādību, ko neuzskatīja par komplikētām, apakšgrupa ietvērā vienkāršas asiņošanas un vienkāršas čūlas. Ticami mazāku kopējo augšējā KZ trakta parādību skaitu novēroja etorikoksiba grupā, salīdzinot ar diklofenaka grupu. Nebija ticamas atšķirības etorikoksiba un diklofenaka izraisīto komplikēto parādību skaita ziņā. Apakšgrupā ar novērotām augšējā KZ trakta asiņošanām (gan komplikētas, gan vienkāršas) nozīmīgas atšķirības etorikoksiba un diklofenaka grupās nenovēroja. Pacientiem, kuri vienlaikus lietoja mazas aspiřina devas (aptuveni 33% pacientu), etorikoksiba pārākums attiecībā uz augšējā KZ trakta parādībām, salīdzinot ar diklofenaku, nebija statistiski nozīmīgs.

Apstiprināto komplikēto un vienkāršo augšējā KZ trakta daļas klīnisko parādību (perforāciju, čūlu un asiņošanu (PČA)) rādītājs uz simts pacientgadiem bija 0,67 (95% TI 0,57; 0,77), lietojot etorikoksibu, un 0,97 (95% TI 0,85; 1,1), lietojot diklofenaku, ar pieļaujamo relatīvo risku 0,69 (95% TI 0,57; 0,83).

Tika vērtēts apstiprināto augšējā KZ trakta parādību skaits gados vecākiem pacientiem, un lielāko samazinājumu novēroja pacientiem ≥ 75 gadiem (1,35 [95% TI 0,94; 1,87], salīdzinot ar 2,78 [95% TI 2,14; 3,56], uz simts pacientgadiem, attiecīgi etorikoksibam un diklofenakam.

Apstiprināto apakšējās KZ trakta daļas klīnisko parādību (tievās vai resnās zarnas perforācija, obstrukcija vai asiņošana (POA)) skaits etorikoksiba un diklofenaka grupā būtiski neatšķīrās.

MEDAL programmas rezultāti par drošību attiecībā uz aknām
Etorikoksiba grupā, salīdzinot ar diklofenaku, novēroja statistiski ticami mazāku pārtraukšanu skaitu, ko izraisīja ar aknām saistītas nevēlamās blakusparādības. Apvienotajā MEDAL programmā 0,3% etorikoksiba grupas pacientu un 2,7% diklofenaka grupas pacientu lietošanu pārtrauca ar aknām saistītu nevēlamo blakusparādību dēļ. Rādītājs uz simts pacientgadiem, bija 0,22 etorikoksiba un 1,84 diklofenaka grupā (p vērtība bija $<0,001$ etorikoksiba grupā, salīdzinot ar diklofenaka grupu). Tomēr lielākā daļa MEDAL programmā novēroto nevēlamo ar aknām saistīto blakusparādību nebija nopietnas.

Papildus dati par drošību attiecībā uz trombotiskām kardiovaskulārām parādībām

Klīniskajos pētījumos, izņemot MEDAL programmas pētījumus, aptuveni 3100 pacientu tika ārstēti ar etorikoksibu ≥ 60 mg dienā 12 nedēļas vai ilgāk. Netika novērotas atšķirības apstiprinātu nopietnu trombotisko kardiovaskulāro parādību skaita ziņā pacientiem, kuri lietoja etorikoksibu ≥ 630 mg vai ne-naproksēna NPL. Tomēr šādu gadījumu skaits bija lielāks pacientiem, kuri lietoja etorikoksibu, salīdzinot ar tiem, kuri lietoja naproksēnu 500 mg divas reizes dienā. Pētījumos, kuru ilgums bija tikai no 6 līdz 12 nedēļām, nekonstatēja būtiskas atšķirības šo parādību skaita ziņā pacientiem, kuri saņēma etorikoksibu vai placebo. Dažu COX-1 inhibējošo NPL un selektīvo COX-2 inhibitoru antiagregantu darbības atšķirībai var būt klīniska nozīme pacientiem ar trombemboliju risku. Selektīvie COX-2 inhibitori samazina sistēmisko (un tāpēc, iespējams, endotēlija) prostaciklīna veidošanos, neietekmējot tromboksānu trombocītos. Šo novērojumu klīniskā nozīme nav noskaidrota.

Papildus dati par drošību attiecībā uz kuņģa un zarnu traktu

Divos 12 nedēļu ilgos dubultmaskētos endoskopijas pētījumos kuņģa-zarnu trakta čūlu kumulatīvās incidences rādītājs pacientiem, kuri tika ārstēti ar etorikoksibu 120 mg vienreiz dienā, bija ievērojami mazāks nekā pacientiem, kuri tika ārstēti vai nu ar naproksēnu 500 mg divas reizes dienā vai ibuprofēnu 800 mg trīs reizes dienā. Čūlu kumulatīvās incidences rādītājs bija augstāks etorikoksiba grupā, salīdzinot ar placebo.

Nieru funkcijas pētījumi gados vecākiem pacientiem

Randomizētā, dubultklā, placebo kontrolētā, paralēlu grupu 15 dienu ilgā pētījumā vērtēja etorikoksiba (90 mg), celekoksiba (200 mg divas reizes dienā), naproksēna (500 mg divas reizes dienā) terapijas un placebo ietekmi uz nātrija urīna ekskreciju, asinsspiedienu un citiem nieru funkciju rādītājiem 60 līdz 85 gadus veciem pacientiem ar diētu 200 mEq nātrija dienā. Etorikoksibam, celekoksibam un naproksēnam bija līdzīga ietekme uz nātrija urīna ekskreciju visu 2 terapijas nedēļu laikā. Visas aktīvās vielas izraisīja relatīvu, salīdzinot ar placebo, sistoliskā asinsspiediena paaugstināšanos; tomēr etorikoksibam, salīdzinot ar celekoksibu un naproksēnu, 14. dienā tika novērots būtisks pieaugums (vidējās izmaiņas, salīdzinot ar izejas sistolisko asinsspiedienu: etorikoksibam 7,7 mmHg, celekoksibam 2,4 mmHg, naproksēnam 3,6 mmHg).

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Absorbcija

Iekšķīgi lietots etorikoksibs labi uzsūcas. Absolūtā bioloģiskā pieejamība ir aptuveni 100 %. Lietojot devu 120 mg vienreiz dienā līdz līdzsvara koncentrācijai, maksimālā koncentrācija plazmā (vidējais ģeometriskais $C_{max}=3,6 \mu\text{g/ml}$) tika konstatēta aptuveni 1 stundu (T_{max}) pēc lietošanas tukšā dūšā pieaugušajiem. Vidējais ģeometriskais zemlīknes laukums (AUC_{0-24h}) bija 37,8 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$. Visā klīnisko devu diapazonā etorikoksiba farmakokinētika ir lineāra.

Lietošanai kopā ar pārtiku (taukiem bagāta maltīte) nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz 120 mg etorikoksiba absorbcijas apjomu. Absorbcijas rādītāja ietekmes rezultātā C_{max} samazinājās par 36 % un T_{max} palielinājās par 2 stundām. Šiem datiem nav klīniskas nozīmes. Klīniskos pētījumos etorikoksibu nozīmēja neatkarīgi no ēdienreizēm.

Izplatība

Koncentrācijas diapazonā 0,05 līdz 5 $\mu\text{g/ml}$ aptuveni 92 % etorikoksiba saistās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām. Cilvēkam līdzsvara koncentrācijas izplatības tilpums (V_{dss}) ir aptuveni 120 l.

Etorikoksibs šķērso placentāro barjeru žurkām un trušiem, kā arī hematoencefālo barjeru žurkām.

Metabolisms

Etorikoksibs intensīvi metabolizējas un <1 % devas tika atklāts neizmainītā veidā urīnā. Galveno metabolisma ceļu, veidojot 6'-hidroksimetil atvasinājumus, katalizē CYP enzīmi. Pētījumos *in vivo* tika konstatēts, ka CYP3A4 veicina etorikoksiba metabolismu. *In vitro* pētījumi liecināja, ka CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 un CYP2C19 katalizē arī galveno metabolisma ceļu, bet to kvantitatīvie rādītāji *in vivo* nav pētīti..

Cilvēkam identificēti pieci metabolīti. Galvenais metabolīts ir etorikoksiba 6'-karboksilskābes atvasinājums, kas rodas tālāk oksidējoties 6'-hidroksimetil atvasinājumam. Šie galvenie metabolīti vai nu neuzrāda nosakāmu (izmērāmu) ciklooksigenāzes inhibīcijas aktivitāti vai arī ir tikai vāji aktīvi COX-2 inhibitori. Neviens no šiem metabolītiem neinhibē COX-1.

Eliminācija

Pēc vienas 25 mg radioaktīvi iezīmētas intravenozas etorikoksiba devas veseliem subjektiem 70 % radioaktivitātes tika konstatēts urīnā un 20 % fēcēs, pārsvarā metabolītu veidā. Mazāk nekā 2 % tika konstatēts neizmainītā veidā.

Etorikoksiba eliminācija notiek gandrīz vienīgi metabolisma ceļā ar sekojošu izdalīšanos ar urīnu. Etorikoksiba līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta 7 dienās pēc 120 mg devas lietošanas vienreiz dienā, uzkrāšanās rādītājs ir 2, un atbilstošais eliminācijas pusperiods - aptuveni 22 stundas. Plazmas klīrens pēc intravenozas 25 mg devas ir aptuveni 50 ml/min.

Raksturojums pacientiem

Gados vecāki pacienti

Farmakokinētika gados vecākiem pacientiem (65 gadu veciem un vecākiem) ir līdzīga kā jauniem cilvēkiem.

Dzimums

Etorikoksiba farmakokinētika vīriešiem un sievietēm ir līdzīga .

Aknu funkcijas traucējumi

Pacientiem ar vieglu aknu mazspēju (5-6 punkti pēc *Child-Pugh* skalas), kuriem ordinēja etorikoksibu 60 mg vienreiz dienā, bija vidēji par 16 % augstāks AUC nekā veselīgiem brīvprātīgajiem, kuri saņēma tādu pašu kursu. Pacientiem ar vidēji smagiem aknu funkcijas traucējumiem (7-9 punkti pēc *Child-Pugh* skalas), kuriem ordinēja etorikoksibu 60 mg *katru otro dienu*, bija līdzīgs AUC kā veselīgiem brīvprātīgajiem, kuri lietoja 60 mg katru dienu: šai pacientu grupai nav veikti pētījumi ar 30 mg etorikoksiba vienu reizi dienā. Nav klīnisko un farmakokinētisko datu par zāļu lietošanu pacientiem ar smagiem aknu funkcijas traucējumiem (≥ 10 punkti pēc *Child-Pugh* skalas). (Skatīt apakšpunktus 4.2 un 4.3).

Nieru funkciju traucējumi

Vienas 120 mg etorikoksiba devas farmakokinētika pacientiem ar vidēju vai smagu nieru mazspēju un dializējamiem pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā ievērojami neatšķiras no farmakokinētikas veselīgiem brīvprātīgajiem. Hemodialīzei bija niecīga nozīme izvadīšanā (dialīzes klīrenss aptuveni 50 ml/min). (Skatīt apakšpunktus 4.3 un 4.4).

Bērni

Etorikoksiba farmakokinētika bērniem (vecums <12 gadiem) nav pētīta.

Farmakokinētikas pētījumā (N=16), kas veikts pusaudžu vidū (vecumā no 12 līdz 17 gadiem), farmakokinētika pusaudžiem ar ķermeņa masu 40 līdz 60 kg, lietojot 60 mg etorikoksiba vienreiz dienā, un pusaudžiem ar ķermeņa masu >60 kg, lietojot etorikoksibu 90 mg vienreiz dienā, bija līdzīga kā pieaugušu cilvēku, kuri lieto 90 mg etorikoksiba vienreiz dienā, farmakokinētikai. Etorikoksiba drošība un efektivitāte bērniem nav noteikta. (Skatīt apakšpunktu 4.2 „Lietošana bērniem”).

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Preklīniskajos standartpētījumos etorikoksibs neuzrādīja genotoksisku ietekmi. Etorikoksibs nebija kancerogēns pelēm. Žurkām ievadot devu, kas 2 reizes pārsniedza dienas devu cilvēkiem [90mg], pie sistemātiskas aptuveni divus gadus ilgas ikdienas iedarbības, attīstījās hepatocelulāras un vairogdziedzera folikulāro šūnu adenomas. Hepatocelulārās un vairogdziedzera folikulāro šūnu adenomas ir sugu specifiskas aknu CYP enzīmu indukcijas sekas žurkām. Etorikoksibs neuzrādīja spēju izsaukt aknu CYP enzīmu indukciju cilvēkiem.

Žurkām toksiska iedarbība uz kuņģa un zarnu traktu palielinājās, pieaugot etorikoksiba devai un iedarbības laikam. 14. toksicitātes pētījumu nedēļā, lietojot devas, kas pārsniedza terapeitiskās devas cilvēkiem, etorikoksibs izraisīja kuņģa un zarnu trakta čūlas. 53. un 106. toksicitātes pētījumu nedēļā kuņģa un zarnu trakta čūlas tika novērotas pie devām, kas salīdzināmas ar cilvēkam lietotajām terapeitiskajām devām. Suņiem nieru un kuņģa un zarnu trakta bojājumi tika novēroti pie lielākām devām.

Etorikoksibs nebija teratogēns reproduktīvās toksicitātes pētījumos, ko veica žurkām ievadot 15 mg/kg/dienā (pamatojoties uz sistēmisko iedarbību tas apmēram 1,5 reizes pārsniedz cilvēka dienas devu [90 mg]). Truši tika novēroti ar ārstēšanu saistītu sirds-asinsvadu anomāliju skaita palielināšanās, lietojot devas, kas zemākas par cilvēkam lietoto dienas devu (90 mg). Taču ar ārstēšanu saistītas ārējas un augļa skeleta anomālijas nekonstatēja. Žurkām un trušiem, lietojot devas, kas lielākas vai vienādas ar 1,5 reizes lielākām devām nekā lieto cilvēkiem, novēroja no devas atkarīgu pēcimplantācijas augļa zudumu palielināšanos (skatīt apakšpunktus 4.3 un 4.6).

Etorikoksibs izdalās žurku mātišu pienā apmēram divas reizes mazākā koncentrācijā kā plazmā. Tika novērota ķermeņa masas samazināšanās mazuļiem, kuru mātēm mazuļu zīdīšanas laikā tika ievadīts etorikoksibs.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Tabletes saturs:

Kalcija hidroģenfosfāts (bezūdens)

Nātrija kroskarmeloze

Magnija stearāts

Mikrokristāliskā celuloze.

Tabletes apvalks:

Karnaubas vasks

Laktozes monohidrāts

Hipromeloze

Titāna dioksīds (E171)

Triacetīns.

30 mg, 60 mg un 120 mg tabletes satur arī indigokarmīna laku (E132) un dzeltenu dzelzs oksīdu (E172).

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Pudeles: Uzglabāt cieši noslēgtā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Blisteri: Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

30 mg

Alumīnija/alumīnija blisteri iepakojumos pa 7 un 28 tabletēm.

60, 90 un 120 mg

Alumīnija/alumīnija blisteri iepakojumos pa 2, 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 98 vai 100 tabletēm.

Alumīnija/alumīnija blisteri (reizes devas) iepakojumos ar 50 vai 100 tabletēm.

Baltas, apaļas, ABPE pudeles ar baltu polipropilēna vāciņu, kas satur 30 tabletes un divus 1 g konteinerus ar mitrumu uzsūcošu vielu vai 90 tabletes un vienu 1 g konteinerus ar mitrumu uzsūcošu vielu.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Norādījumi par sagatavošanu lietošanai un iznīcināšanu.

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

[Skatīt pielikumu I - aizpilda nacionāli]

{Nosaukums un adrese}

<{tel}>

<{fakss}>

<{e-pasts}>

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

[Aizpilda nacionāli]

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

[Aizpilda nacionāli]

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

[Aizpilda nacionāli]