

## ZĀĻU APRAKSTS

### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

**Coxitor 60 mg apvalkotās tabletes**  
**Coxitor 90 mg apvalkotās tabletes**  
**Coxitor 120 mg apvalkotās tabletes**

### 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 60 mg etorikoksiba (*etoricoxibum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 1,06 mg laktozes (laktozes monohidrāta veidā)

Katra apvalkotā tablete satur 90 mg etorikoksiba (*etoricoxibum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 1,60 mg laktozes (laktozes monohidrāta veidā)

Katra apvalkotā tablete satur 120 mg etorikoksiba (*etoricoxibum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 2,13 mg laktozes (laktozes monohidrāta veidā)

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

### 3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

60 mg tabletes:

Tumšzaļas, apaļas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes ar 6,5 mm diametru.

90 mg tabletes:

Baltas, apaļas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes ar 7,5 mm diametru.

120 mg tabletes:

Bāli zaļas, apaļas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes ar 8,5 mm diametru.

### 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

#### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Coxitor ir paredzēts lietošanai pieaugušajiem un pusaudžiem no 16 gadu vecuma un vecākiem osteoartrīta (OA), reimatoīdā artrīta (RA), ankilizējošā spondilīta un ar akūtu podagrisku artrītu saistītu sāpju un iekaisuma pazīmju simptomātiskai mazināšanai.

Coxitor ir paredzēts lietošanai pieaugušajiem un pusaudžiem no 16 gadu vecuma un vecākiem ar stomatoloģiskām ķirurģiskām manipulācijām saistītu vidēji stipru sāpju īslaicīgai ārstēšanai.

Lēmums ordinēt selektīvu COX-2 inhibitoru jābalsta uz kopējo riska novērtējumu konkrētam pacientam (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

## 4.2. Devas un lietošanas veids

### Devas

Etorikoksiba radītais kardiovaskulārais risks var palielināties, palielinoties zāļu devai un iedarbības ilgumam, tādēļ šīs zāles jālieto iespējami mazāko laiku un mazākā efektīvā dienas devā. Periodiski jāvērtē, vai pacientam nepieciešama simptomu mazināšana, kā arī atbildes reakcija pret ārstēšanu, īpaši pacientiem ar osteoartrītu (skatīt 4.3., 4.4., 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

#### *Osteoartrīts*

Ieteicamā deva ir 30 mg vienu reizi dienā. Dažiem pacientiem, kuriem simptomu mazinājums nav pietiekams, zāļu efektivitāti var palielināt, vienu reizi dienā lietojot lielāku devu, proti, 60 mg. Ja terapeitiskais ieguvums nepalielinās, jāapsver citas ārstēšanas metodes.

#### *Reimatoīdais artrīts*

Ieteicamā deva ir 60 mg vienreiz dienā. Dažiem pacientiem, kuriem simptomi netiek pietiekami novērsti, iedarbīgumu var palielināt, paaugstinot devu līdz 90 mg vienreiz dienā. Kad pacients ir klīniski stabilizēts, devu varētu būt lietderīgi samazināt līdz 60 mg vienreiz dienā. Ja devas palielināšana terapeitisko efektu nedod, jāapsver citas terapijas iespējas.

#### *Ankilizējošais spondilīts*

Ieteicamā deva ir 60 mg vienreiz dienā. Dažiem pacientiem, kuriem simptomi netiek pietiekami novērsti, iedarbīgumu var palielināt, paaugstinot devu līdz 90 mg vienreiz dienā. Kad pacients ir klīniski stabilizēts, devu varētu būt lietderīgi samazināt līdz 60 mg vienreiz dienā. Ja devas palielināšana terapeitisko efektu nedod, jāapsver citas terapijas iespējas.

#### *Akūtu sāpju gadījumi*

Akūtu sāpju gadījumā etorikoksibs jālieto tikai akūtā simptomātiskā periodā.

#### *Akūts podagriskais artrīts*

Ieteicamā deva ir 120 mg vienu reizi dienā. Akūta podagriska artrīta klīniskos pētījumos etorikoksibs tika lietots 8 dienas.

#### *Sāpes pēc stomatoloģiskām ķirurģiskām manipulācijām*

Ieteicamā deva ir 90 mg vienu reizi dienā, lietojot ne ilgāk par 3 dienām. Dažiem pacientiem pēc procedūras šo trīs dienu laikā papildus Coxitor terapijai var būt nepieciešama cita atsāpīnāšana.

Devām, kas pārsniedz katrai indikācijai ieteiktās devas, vai nu nav pierādīta papildu efektivitāte, vai arī tās nav pētītas. Tādēļ:

Deva OA ārstēšanai nedrīkst pārsniegt 60 mg dienā.

Deva RA un ankilizējošā spondilīta ārstēšanai nedrīkst pārsniegt 90 mg dienā.

Deva akūtas podagras ārstēšanai nedrīkst pārsniegt 120 mg dienā, un maksimālais ārstēšanas ilgums ir 8 dienas.

Deva akūtu sāpju ārstēšanai pēc stomatoloģiskām ķirurģiskām manipulācijām nedrīkst pārsniegt 90 mg dienā, un maksimālais ārstēšanas ilgums ir 3 dienas.

### Īpašas pacientu grupas

#### *Gados vecāki pacienti*

Gados vecākiem pacientiem deva nav jāpielāgo. Tāpat kā lietojot citas zāles, gados vecākiem pacientiem jāievēro piesardzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

*Pacienti ar aknu funkcijas traucējumiem*

Neatkarīgi no indikācijas pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (5-6 punkti *Child-Pugh* skalā) deva nedrīkst pārsniegt 60 mg vienu reizi dienā. Neatkarīgi no indikācijas pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (7-9 punkti *Child-Pugh* skalā) deva nedrīkst pārsniegt 30 mg vienu reizi dienā.

Klīniskā pieredze, īpaši par pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, ir ierobežota, tādēļ ieteicams ievērot piesardzību. Klīniskās pieredzes par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem ( $\geq 10$  punkti *Child-Pugh* skalā) nav, tāpēc šādiem pacientiem šo zāļu lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3., 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

*Pacienti ar nieru funkcijas traucējumiem*

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

*Pediatriskā populācija*

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

Lietošanas veids

Coxitor jālieto iekšķīgi, un to var lietot kopā ar pārtiku vai tukšā dūšā. Ja Coxitor nelieto kopā ar pārtiku, tas var iedarboties ātrāk. Tas jāņem vērā, ja nepieciešama ātra simptomu mazināšana.

**4.3. Kontrindikācijas**

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Aktīva peptiska čūla vai aktīva gastrointestināla (GI) asiņošana.
- Pacienti, kuriem pēc acetilsalicilskābes vai nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu (NPL), tai skaitā COX-2 (ciklooksigenāzes-2) inhibitoru, lietošanas radusies bronhospazma, akūts rinīts, deguna polipi, angioedēma, nātrene vai alerģiska tipa reakcijas.
- Grūtniecība un barošana ar krūti (skatīt 4.6 un 5.3. apakšpunktu).
- Smagi aknu darbības traucējumi (albumīna koncentrācija serumā  $< 25$  g/l vai  $\geq 10$  punkti *Child-Pugh* skalā).
- Aprēķinātais kreatinīna klīrenss  $< 30$  ml/min.
- Bērni un pusaudži līdz 16 gadu vecumam.
- Iekaisīgas zarnas slimība.
- Sastrēguma sirds mazspēja (II–IV pēc NYHA).
- Pacienti ar hipertensiju, kuru asinsspiediens pastāvīgi pārsniedz 140/90 mmHg un netiek pietiekami kontrolēts.
- Pierādīta sirds išēmiskā slimība, perifēro artēriju slimība un/vai cerebrovaskulāra slimība.

**4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

*Ietekme uz kuņģa un zarnu traktu*

Etorikoksibu lietojušiem pacientiem radušās komplikācijas kuņģa un zarnu trakta sākumdaļā (perforācija, čūla vai asiņošana (PČA)), un dažos gadījumos tām bija letāls iznākums.

Ārstējot pacientus ar lielāku NPL izraisītu gastrointestinālu komplikāciju risku, jāievēro piesardzība. Lielāks komplikāciju risks ir gados vecākiem pacientiem, kuri vienlaikus lieto vēl kādu NPL vai acetilsalicilskābi, un pacientiem, kuriem anamnēzē ir kuņģa un zarnu trakta slimība, piemēram, čūla vai GI asiņošana.

Kuņģa un zarnu trakta blakusparādību (kuņģa un zarnu trakta čūlas vai citu komplikāciju) risks kļūst vēl lielāks, ja etorikoksibu lieto vienlaikus ar acetilsalicilskābi (pat mazā devā). Ilgtermiņa klīniskos pētījumos nozīmīgas selektīvo COX-2 inhibitoru plus acetilsalicilskābes vai NPL plus acetilsalicilskābes GI drošuma atšķirības nav pierādītas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

*Ietekme uz sirds un asinsvadu sistēmu*

Klīniskie pētījumi liecina, ka selektīvo COX-2 inhibitoru grupas zāles var būt saistītas ar lielāku ar trombozi saistītu komplikāciju (īpaši miokarda infarkta (MI) un insulta) risku nekā placebo un daži NPL. Etorikoksiba radītais kardiovaskulārais risks var palielināties, palielinoties zāļu devai un lietošanas ilgumam, tādēļ šīs zāles jālieto iespējami mazāko laiku un mazākā efektīvā dienas devā. Periodiski jāvērtē, vai pacientam nepieciešama simptomu mazināšana, kā arī atbildes reakcija pret ārstēšanu, īpaši pacientiem ar osteoartrītu (skatīt 4.2., 4.3., 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Pacienti, kuriem ir nozīmīgi kardiovaskulāru komplikāciju riska faktori (piemēram, hipertensija, hiperlipidēmija, cukura diabēts, smēķēšana), etorikoksibu drīkst lietot tikai pēc rūpīga novērtējuma (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Kardiovaskulāru trombembolisku slimību profilaksē selektīvie COX-2 inhibitori neaizstāj acetilsalicilskābi, jo tiem nepiemīt antitrombotiskas īpašības. Tāpēc antiagregantu lietošanu nedrīkst pārtraukt (skatīt iepriekšējos apakšpunktus un 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

*Ietekme uz nierēm*

Nieru prostaglandīniem var būt kompensējoša loma nieru perfūzijas saglabāšanā. Nieru perfūzijas traucējumu gadījumā etorikoksiba lietošana var kavēt arī prostaglandīnu veidošanos un mazināt to daudzumu nieru asinsritē, tā izraisot nieru darbības traucējumus. Lielākais šādas atbildes reakcijas risks ir pacientiem, kuriem jau pirms terapijas ir nozīmīgi nieru darbības traucējumi, nekompensēta sirds mazspēja vai ciroze. Šādiem pacientiem jāapsver nieru darbības kontrole.

*Šķidruma aizture, tūska un hipertensija*

Tāpat kā visām zālēm, kas inhibē prostaglandīnu sintēzi, arī lietojot etorikoksibu lietojošiem pacientiem novērota šķidruma aizture, tūska un hipertensija. Visi nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NPL), arī etorikoksibs, var būt saistīti ar pirmreizēju vai atkārtotu sirds mazspējas rašanos. Informāciju par reakciju pret etorikoksibu atkarībā no devas skatīt 5.1. apakšpunktā. Pacientiem ar sirds mazspēju, kreisā kambara disfunkciju vai hipertensiju anamnēzē, kā arī pacientiem, kuriem jau pirms terapijas ir jebkāda cita cēloņa izraisīta tūska, jāievēro piesardzība. Ja ir klīniski pierādījumi par šādu pacientu veselības pasliktināšanos, jāveic atbilstoši pasākumi, tai skaitā jāpārtrauc etorikoksiba lietošana.

Etorikoksibs, īpaši lielā devā, var būt saistīts ar biežāku un smagāku hipertensiju nekā daži citi NPL un selektīvie COX-2 inhibitori. Tāpēc pirms etorikoksiba lietošanas sākšanas hipertensijai ir jābūt kontrolētai (skatīt 4.3. apakšpunktu), un etorikoksiba lietošanas laikā īpaša uzmanība jāpievērš asinsspiediena kontrolei. Asinsspiediens jākontrolē divās nedēļās pirms ārstēšanas sākuma un turpmāk periodiski. Ja asinsspiediens nozīmīgi paaugstinās, jāapsver cita piemērota terapija.

*Ietekme uz aknām*

Klīniskos pētījumos aptuveni 1 % pacientu, kuri līdz vienam gadam lietoja etorikoksibu pa 30, 60 vai 90 mg dienā, novērota alanīnamīnotransferāzes (AlAT) un/vai aspartātamīnotransferāzes (AsAT) līmeņa paaugstināšanās (aptuveni trīs vai vairāk reizes pārsniedzot normas augšējo robežu).

Visi pacienti ar simptomiem un/vai pazīmēm, kas liecina par aknu disfunkciju, un pacienti, kuriem aknu funkciju izmeklējumos ir patoloģisks rezultāts, ir jānovēro. Ja rodas aknu mazspējas pazīmes vai pastāvīgi ir patoloģisks rezultāts aknu funkciju izmeklējumos (trīs reizes pārsniedzot normas augšējo robežu), etorikoksiba lietošana jāpārtrauc.

#### *Vispārīgi norādījumi*

Ja zāļu lietošanas laikā pacientiem pasliktinās kādas iepriekš minētās orgānu sistēmas darbība, jāveic atbilstoši pasākumi un jāapsver etorikoksiba lietošanas pārtraukšana. Lietojot etorikoksibu gados vecākiem cilvēkiem un pacientiem ar nieru, aknu vai sirds disfunkciju, jānodrošina medicīniski atbilstoša uzraudzība.

Etorikoksibu lietošanu sākot pacientiem ar dehidratāciju, jāievēro piesardzība. Pirms etorikoksiba lietošanas sākuma pacientiem ieteicams panākt rehidratāciju.

Pēcreģistrācijas uzraudzības laikā ļoti reti ziņots par ar NPL un dažu selektīvo COX-2 inhibitoru lietošanu saistītām būtiskām ādas reakcijām, no kurām dažas bijušas letālas, tostarp par eksfoliatīvo dermatītu, Stīvensa-Džonsona sindromu un toksisko epidermas nekrolīzi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Lielākais šādu reakciju risks, domājams, ir pacientiem ārstēšanas sākumposmā, un vairumā gadījumu šāda reakcija sākas pirmajā zāļu lietošanas mēnesī. Etorikoksibu lietojošiem pacientiem novērotas būtiskas paaugstinātas jutības reakcijas (piemēram, anafilakse un angioneirotiskā tūska) (skatīt 4.8. apakšpunktu). Daži selektīvie COX-2 inhibitori tikuši saistīti ar palielinātu ādas reakciju risku pacientiem, kuriem anamnēzē ir alerģija pret citām zālēm. Tiklīdz parādās izsitumi, gļotādu bojājumi vai jebkāda cita paaugstinātas jutības reakcija, etorikoksiba lietošana jāpārtrauc.

Etorikoksibs var maskēt drudzi un citas iekaisuma pazīmes.

Lietojot etorikoksibu vienlaikus ar varfarīnu vai citiem iekšķīgiem antikoagulantiem, jāievēro piesardzība (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Etorikoksibu, tāpat kā citas zāles ar zināmu ciklooksigenāzi vai ar prostaglandīnu sintēzi inhibējošu iedarbību, nav ieteicams lietot sievietēm, kuras cenšas panākt grūtniecības iestāšanos (skatīt 4.6., 5.1. un 5.3. apakšpunktu).

Coxitor apvalkotās tabletes satur laktozi un nātriju. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju. Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā apvalkotajā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

#### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

##### Farmakodinamiska mijiedarbība

*Iekšķīgi lietojamie antikoagulanti:* Pacientiem ar stabilu, ilgstošu varfarīna terapiju etorikoksiba lietošana pa 120 mg dienā bija saistīta ar protrombīna laika starptautiskās normalizētās attiecības (*International Normalised Ratio*, INR) palielināšanos par aptuveni 13 %. Tāpēc iekšķīgos antikoagulantus lietojošiem pacientiem rūpīgi jākontrolē protrombīna laika INR, īpaši pirmajās dienās pēc etorikoksiba lietošanas sākšanas vai tā devas maiņas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

*Diurētiskie līdzekļi, AKE inhibitori un angiotensīna II antagonisti:* NPL var mazināt diurētisko līdzekļu un citu antihipertensīvo zāļu iedarbību. Dažiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (piemēram, pacientiem ar dehidratāciju vai gados vecākiem pacientiem ar nieru darbības

traucējumiem) AKE inhibitora vai angiotensīna II antagonista lietošana vienlaikus ar ciklooksigenāzi inhibējošām zālēm var pastiprināt nieru darbības traucējumus, arī izraisīt iespējamu akūtu nieru mazspēju, kas parasti ir atgriezeniska. Šīs mijiedarbības iespēja jāapsver pacientiem, kuri etorikoksibu lieto vienlaikus ar AKE inhibitoriem vai angiotensīna II antagonistiem. Tādēļ šāda kombinācija jālieto piesardzīgi, īpaši gados vecākiem pacientiem. Pacientiem jāuzņem pietiekami daudz šķidruma, un jāapsver nieru darbības kontrole pēc vienlaicīgas lietošanas sākšanas un turpmāk periodiski.

*Acetilsalicilskābe:* Pētījumā, kurā piedalījās klīniski veselas pētāmās personas, etorikoksiba lietošana pa 120 mg vienu reizi dienā neietekmēja acetilsalicilskābes (pa 81 mg vienu reizi dienā) antitrombotisko iedarbību. Etorikoksibu var lietot vienlaikus ar acetilsalicilskābi, ja tā tiek lietota kardiovaskulārā profilaksē izmantotajā devā (acetilsalicilskābe mazā devā). Taču acetilsalicilskābes lietošana mazā devā vienlaikus ar etorikoksibu GI čūlas un citu komplikāciju rašanos var izraisīt biežāk nekā tikai etorikoksiba lietošana. Etorikoksiba lietošana vienlaikus ar acetilsalicilskābi devās, kas pārsniedz kardiovaskulārā profilaksē lietotās devas, vai ar citiem NPL nav ieteicama (skatīt 5.1. un 4.4. apakšpunktu).

*Ciklosporīns un takrolīms:* Lai gan šo zāļu mijiedarbība ar etorikoksibu nav pētīta, ciklosporīna vai takrolīma lietošana vienlaikus ar jebkuru NPL var pastiprināt ciklosporīna vai takrolīma nefrotoksisko iedarbību. Etorikoksiba un šo aktīvo vielu vienlaicīgas lietošanas gadījumā jākontrolē nieru darbība.

#### Farmakokinētiska mijiedarbība

*Etorikoksiba ietekme uz citu zāļu farmakokinētiku*

*Litījs:* NPL samazina litija izvadīšanu caur nierēm, tādēļ litija līmenis plazmā paaugstinās. Ja nepieciešams, kombinētas lietošanas gadījumā un pārtraucot NPL lietošanu, rūpīgi jākontrolē litija koncentrācija asinīs un jāpielāgo litija deva.

*Metotreksāts:* Etorikoksiba ietekme, lietojot to pa 60, 90 vai 120 mg vienu reizi dienā septiņas dienas, uz pacientiem, kuri reimatoīdā artrīta ārstēšanai vienu reizi nedēļā lietoja metotreksātu no 7,5 līdz 20 mg devā, pētīta divos pētījumos. Etorikoksiba lietošana pa 60 un 90 mg neietekmēja metotreksāta koncentrāciju plazmā vai renālo klīrensu. Etorikoksiba lietošanai 120 mg devā vienā pētījumā nebija ietekmes, bet otrā pētījumā etorikoksiba 120 mg deva par 28 % palielināja metotreksāta koncentrāciju plazmā un par 13 % samazināja metotreksāta renālo klīrensu. Etorikoksibu lietojot vienlaikus ar metotreksātu, ieteicams atbilstoši kontrolēt ar metotreksātu saistīto toksicitāti.

*Perorālie kontraceptīvie līdzekļi:* Etorikoksibu 60 mg devā 21 dienu lietojot vienlaikus ar perorālu kontraceptīvo līdzekli, kura sastāvā bija 35 mikrogrami etinilestradiola (EE) un no 0,5 līdz 1 mg noretindrona, par 37 % palielinājās EE  $AUC_{0-24\text{ h}}$  līdzsvara fāzē. Etorikoksibu lietojot 120 mg devā vienlaicīgi ar to pašu perorālo kontracepcijas līdzekli un lietojot tos ar 12 stundu starplaiku, EE  $AUC_{0-24\text{ h}}$  līdzsvara fāzē palielinājās par 50–60 %. Šāda EE koncentrācijas palielināšanās jāņem vērā, izvēloties kopā ar etorikoksibu lietojamu perorālo kontraceptīvo līdzekli. Pastiprinoties EE kopējai iedarbībai, var palielināties arī ar perorālajiem kontraceptīvajiem līdzekļiem saistīto blakusparādību sastopamība (piemēram, venozās trombembolijas komplikāciju biežuma palielināšanās sievietēm ar palielinātu risku).

*Hormonu aizstājterapija (HAT):* Etorikoksiba lietošana pa 120 mg 28 dienas kopā ar konjugētos estrogēnus saturošu hormonu aizstājterapiju (0,625 mg konjugētie estrogēni) palielināja nekonjugēta estrona (41 %), ekvilīna (76 %) un 17-β-estradiola (22 %) vidējo  $AUC_{0-24\text{ h}}$  līdzsvara fāzē. Etorikoksiba ietekme, ilgstoši lietojot to ieteicamā devā (30, 60 un 90 mg), nav pētīta. Šo konjugēto estrogēnu estrogēno vielu kopējā iedarbība ( $AUC_{0-24\text{ h}}$ ), lietojot kopā ar etorikoksibu 120 mg devā, bija mazāka par pusi no kopējās iedarbības, kādu novēroja, ja konjugētos estrogēnus lietoja vienus pašus, tādēļ tā devu palielināja no 0,625 līdz 1,25 mg. Šāda pieauguma klīniskā nozīme nav zināma, un lielāku konjugēto estrogēnu devu lietošana kombinācijā ar etorikoksibu nav pētīta. Šāda estrogēnu koncentrācijas palielināšanās iespēja jāņem vērā, izvēloties pēcmenopauzes hormonterapiju lietošanai

kopā ar etorikoksibu, jo estrogēnu kopējās iedarbības palielināšanās varētu palielināt ar HAT saistīto blakusparādību risku.

*Prednizons/prednizolons:* Zāļu mijiedarbības pētījumos etorikoksibam nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz prednizona/prednizolona farmakokinētiku.

*Digoksīns:* Etorikoksiba lietošana pa 120 mg vienu reizi dienā 10 dienas veseliem brīvprātīgajiem nemainīja digoksīna AUC<sub>0-24 h</sub> plazmā vai tā izvadīšanu caur nierēm. Digoksīna C<sub>max</sub> palielinājās (par aptuveni 33 %). Lielākai daļai pacientu šāds pieaugums parasti nav nozīmīgs. Tomēr etorikoksiba un digoksīna vienlaicīgas lietošanas gadījumā jānovēro, vai pacientiem ar augstu digoksīna toksicitātes risku nerodas digoksīna toksicitāte.

*Etorikoksiba ietekme uz sulfotransferāžu metabolizētām zālēm*

Etorikoksibs ir cilvēka sulfotransferāžu, īpaši SULT1E1, aktivitātes inhibitors, un tam ir pierādīta palielinoša ietekme uz etinilestradiola koncentrāciju plazmā. Zināšanas par dažādu sulfotransferāžu iedarbību pašlaik ir ierobežotas, un vēl arvien tiek pētīta to klīniskā ietekme uz daudzām zālēm, taču, lietojot etorikoksibu vienlaikus ar citām aktīvajām vielām, kuras metabolizē galvenokārt cilvēka sulfotransferāzes (piemēram, iekšķīgi lietotu salbutamolu un minoksidilu), ieteicams ievērot piesardzību.

*Etorikoksiba ietekme uz CYP izoenzīmu metabolizētām zālēm*

Pamatojoties uz pētījumiem *in vitro*, etorikoksiba inhibējošā ietekme uz citohroma P450 (CYP) izoenzīmiem 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 vai 3A4 nav gaidāma. Pētījumā, kurā piedalījās klīniski veseli brīvprātīgie, etorikoksiba lietošana pa 120 mg dienā nemainīja CYP3A4 aktivitāti aknās, vērtējot pēc eritromicīna testa izelpā.

*Citu zāļu ietekme uz etorikoksiba farmakokinētiku*

Galvenais etorikoksiba metabolisma ceļš ir atkarīgs no CYP enzīmiem. Etorikoksiba metabolismā *in vivo*, domājams, ir iesaistīts CYP3A4. Pētījumi *in vitro* liecina, ka galveno metabolisma ceļu var katalizēt arī CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 un CYP2C19, taču to ietekmes apjoms *in vivo* nav pētīts.

*Ketokonazols:* Ketokonazols ir stiprs CYP3A4 inhibitors, taču tā lietošana pa 400 mg vienu reizi dienā 11 dienas klīniski veseliem brīvprātīgajiem vienas etorikoksiba 60 mg devas farmakokinētiku neietekmēja klīniski nozīmīgi (AUC palielinājās par 43 %).

*Vorikonazols un mikonazols:* Perorāla vorikonazola vai vietēji lietojama mikonazola oromukozāla gēla, proti, stipru CYP3A4 inhibitoru, lietošana vienlaikus ar etorikoksibu nedaudz palielināja etorikoksiba kopējo iedarbību, taču, pamatojoties uz publicētiem datiem, šī mijiedarbība nav uzskatāma par klīniski nozīmīgu.

*Rifampicīns:* Etorikoksiba lietošana vienlaikus ar rifampicīnu, kas ir stiprs CYP enzīmu inducētājs, izraisīja etorikoksiba koncentrācijas samazināšanos plazmā par 65 %. Šāda mijiedarbība var izraisīt atkārtotu simptomu rašanos, ja etorikoksibu lieto kopā ar rifampicīnu. Lai gan šī informācija var liecināt par nepieciešamību palielināt devu, etorikoksiba devu, kas pārsniegtu katrai indikācijai noteiktās devas, kombinācija ar rifampicīnu nav pētīta, tāpēc tās nav ieteicamas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

*Antacīdi līdzekļi:* Antacīdu līdzekļu ietekme uz etorikoksiba farmakokinētiku nav klīniski nozīmīga.

#### 4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

##### Grūtniecība

Klīniskie dati par etorikoksiba lietošanu sievietēm grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Iespējamais risks cilvēkiem

grūtniecības laikā nav zināms. Tāpat kā citas aktīvās vielas, kas inhibē prostaglandīnu sintēzi, arī etorikoksibs var izraisīt dzemdes kūtrumu un priekšlaicīgu arteriozā vada slēgšanos grūtniecības pēdējā trimestrī. Etorikoksibs ir kontrindicēts grūtniecības laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu). Ja sievietei etorikoksiba lietošanas laikā iestājas grūtniecība, etorikoksiba lietošana jāpārtrauc.

#### Barošana ar krūti

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

#### Fertilitāte

Tāpat kā jebkuru citu aktīvo vielu ar zināmu COX-2 inhibējošu iedarbību, arī etorikoksibu nav ieteicams lietot sievietēm, kuras cenšas panākt grūtniecības iestāšanos.

### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Pacientiem, kuriem pēc etorikoksiba lietošanas rodas reibonis, vertigo vai miegainība, jāatturas no transportlīdzekļa vadīšanas un mehānismu apkalpošanas.

### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

#### *Kopsavilkums par drošuma īpašībām*

Klīniskos pētījumos etorikoksiba drošums vērtēts 9295 cilvēkiem, tostarp 9757 pacientiem ar OA, RA, hroniskām sāpēm muguras lejasdaļā vai ankilizējošo spondilītu (aptuveni 600 pacientu ar OA vai RA zāles lietoja vismaz vienu gadu vai ilgāk).

Klīniskos pētījumos pacientiem ar OA vai RA, kuri etorikoksibu lietoja vismaz vienu gadu vai ilgāk, nevēlamo blakusparādību profils bija līdzīgs.

Akūta podagriska artrīta klīniskā pētījumā pacienti lietoja etorikoksibu pa 120 mg dienā astoņas dienas. Blakusparādības šajā pētījumā kopumā bija līdzīgas blakusparādībām, par kurām tika ziņots apvienotajos pētījumos par OA, RA un hroniskām sāpēm muguras lejasdaļā.

Kardiovaskulārā drošuma galarezultātu programmā, kurā apkopoti dati no trīs klīniskiem pētījumiem ar aktīvu kontrolgrupu, 17 412 pacienti ar OA vai RA lietoja etorikoksibu (pa 60 mg vai 90 mg) vidēji 18 mēnešus. Dati par drošumu un sīkāka informācija par šo programmu sniegta 5.1. apakšpunktā.

Klīniskos pētījumos par akūtām pēcooperācijas zobu sāpēm, kuros 614 pacienti lietoja etorikoksibu (pa 90 mg vai 120 mg), nevēlamo blakusparādību profils kopumā bija līdzīgs blakusparādību profilam pētījumos par OA, RA un hroniskām muguras lejasdaļas sāpēm.

#### *Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā*

Klīniskos pētījumos pacientiem ar OA, RA, hroniskām sāpēm muguras lejasdaļā vai ankilizējošo spondilītu, kuri līdz 12 nedēļām lietoja etorikoksibu pa 30 mg, 60 mg vai 90 mg līdz ieteiktajai devai, MEDAL programmas pētījumos līdz 3,5 gadiem, īslaicīgu akūtu sāpju pētījumos līdz 7 dienām vai pēcreģistrācijas periodā novēroto turpmāk norādīto nevēlamo blakusparādību sastopamība bija lielāka nekā placebo grupā (skatīt 1. tabulu).

#### **1. tabula.**

| Orgānu sistēmu klasifikācija      | Nevēlamās blakusparādības                                     | Sastopamības biežuma grupa* |
|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| <i>Infekcijas un infestācijas</i> | Alveolārs osteīts                                             | Bieži                       |
|                                   | Gastroenterīts, augšējo elpceļu infekcija, urīnceļu infekcija | Retāk                       |

| Orgānu sistēmu klasifikācija                                           | Nevēlamās blakusparādības                                                                                                                                             | Sastopamības biežuma grupa* |
|------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| <i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>                        | Anēmija (saistīta galvenokārt ar gastrointestinālu asiņošanu), leikopēnija, trombocitopēnija                                                                          | Retāk                       |
| <i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>                                      | Paaugstināta jutība <sup>‡</sup> <sup>β</sup>                                                                                                                         | Retāk                       |
|                                                                        | angioedēma/ Anafilaktiskas / anafilaktoīdas reakcijas, arī šoks <sup>‡</sup>                                                                                          | Reti                        |
| <i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>                                | Tūska/ šķidruma aizture                                                                                                                                               | Bieži                       |
|                                                                        | Palielināta vai samazināta ēstgriba, ķermeņa masas palielināšanās                                                                                                     | Retāk                       |
| <i>Psihiskie traucējumi</i>                                            | Trauksme, depresija, samazināta prāta skaidrība, halucinācijas <sup>‡</sup>                                                                                           | Retāk                       |
|                                                                        | Apjukums <sup>‡</sup> , nemiers <sup>‡</sup>                                                                                                                          | Reti                        |
| <i>Nervu sistēmas traucējumi</i>                                       | Reibonis, galvassāpes                                                                                                                                                 | Bieži                       |
|                                                                        | Disgeizija, bezmiegs, parestēzija/ hipoestēzija, miegainība                                                                                                           | Retāk                       |
| <i>Acu bojājumi</i>                                                    | Redzes miglošanās, konjunktivīts                                                                                                                                      | Retāk                       |
| <i>Ausu un labirinta bojājumi</i>                                      | Troksnis ausīs, vertigo                                                                                                                                               | Retāk                       |
| <i>Sirds funkcijas traucējumi</i>                                      | Sirdsklauves, aritmija <sup>‡</sup>                                                                                                                                   | Bieži                       |
|                                                                        | Priekškambaru mirgošana, tahikardija <sup>‡</sup> , sastrēguma sirds mazspēja, nespecifiskas izmaiņas EKG, stenokardija <sup>‡</sup> , miokarda infarkts <sup>§</sup> | Retāk                       |
| <i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>                                   | Hipertensija                                                                                                                                                          | Bieži                       |
|                                                                        | Pietvīkums, asinsrites traucējumi galvas smadzenēs <sup>§</sup> , tranzitora išēmijas lēkme, hipertensīva krīze <sup>‡</sup> , vaskulīts <sup>‡</sup>                 | Retāk                       |
| <i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i> | Bronhospazma <sup>‡</sup>                                                                                                                                             | Bieži                       |
|                                                                        | Klepus, aizdusa, asiņošana no deguna                                                                                                                                  | Retāk                       |
| <i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>                                   | Sāpes vēderā                                                                                                                                                          | Ļoti bieži                  |
|                                                                        | Aizcietējums, meteorisms, gastrīts, grēmas/skābes atvilkis, caureja, dispepsija/ diskomforta sajūta pakrūtē, slikta dūša, vemšana, ezofagīts, čūla mutes dobumā       | Bieži                       |
|                                                                        | Vēdera uzpūšanās, vēdera izejas izmaiņas, sausa mute, gastroduodenāla čūla, peptiska čūla, arī gastrointestināla perforācija un asiņošana,                            | Retāk                       |

| Orgānu sistēmu klasifikācija                               | Nevēlamās blakusparādības                                                                                                              | Sastopamības biežuma grupa* |
|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
|                                                            | kairinātas zarnas sindroms, pankreatīts <sup>‡</sup>                                                                                   |                             |
| <b>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</b>       | Paaugstināts AlAT līmenis, paaugstināts AsAT līmenis                                                                                   | Bieži                       |
|                                                            | Hepatīts <sup>‡</sup>                                                                                                                  | Reti                        |
|                                                            | Aknu mazspēja <sup>‡</sup> , dzelte <sup>‡</sup>                                                                                       | Reti <sup>†</sup>           |
| <b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>                       | Ekhimoze                                                                                                                               | Bieži                       |
|                                                            | Sejas tūska, nieze, izsitumi, eritēma <sup>‡</sup> , nātrene <sup>‡</sup>                                                              | Retāk                       |
|                                                            | Stīvensa-Džonsona sindroms <sup>‡</sup> , toksiskā epidermas nekrolīze <sup>‡</sup> , fiksēti zāļu izraisīti izsitumi <sup>‡</sup>     | Reti <sup>†</sup>           |
| <b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>      | Muskuļu krampji/ spazmas, sāpes skeleta un muskuļu sistēmā/ stīvums                                                                    | Retāk                       |
| <b>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</b>            | Proteinūrija, paaugstināts kreatinīna līmenis serumā, nieru darbības traucējumi/ nieru mazspēja <sup>‡</sup> (skatīt 4.4. apakšpunktu) | Retāk                       |
| <b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</b> | Astēnija/ nespēks, gripai līdzīga slimība                                                                                              | Bieži                       |
|                                                            | Sāpes krūškurvī                                                                                                                        | Retāk                       |
| <b>Izmeklējumi</b>                                         | Paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs, paaugstināts kreatīninfosfokināzes līmenis, hiperkaliēmija, paaugstināts urīnskābes līmenis    | Retāk                       |
|                                                            | Pazemināts nātrija līmenis asinīs                                                                                                      | Reti                        |

\*Biežuma grupa noteikta katrai blakusparādībai atkarībā no sastopamības, par kādu ziņots klīnisko pētījumu datubāzē: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1000$ ), ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ).

<sup>‡</sup> Šī blakusparādība atklāta pēcreģistrācijas novērošanas laikā. Norādītais biežums aprēķināts, pamatojoties uz lielāko novēroto biežumu klīniskos pētījumos, kuru dati apkopoti pēc indikācijas un reģistrētās devas.

<sup>†</sup> Biežuma grupa “Reti” tika noteikta saskaņā ar vadlīnijām par zāļu aprakstu (ZA) (2. red., 2009. gada septembrī), pamatojoties uz aprēķināto augšējo 95 % ticamības intervāla robežu — 0 notikumiem, ņemot vērā etorikoksibu lietojušo pētāmo personu skaitu III fāzes datu analīzē, ja dati apkopoti atkarībā no devas un indikācijas (n=15 470).

β Paaugstināta jutība ietver terminus "alerģija", "alerģija pret zālēm", "paaugstināta jutība pret zālēm", "paaugstināta jutība", "neprecizēta paaugstināta jutība", "paaugstinātas jutības reakcija" un "nespecifiska alerģija".

§ Pamatojoties uz ilgtermiņa ar placebo un aktīvi kontrolētu klīnisko pētījumu analīzi, selektīvie COX-2 inhibitori ir tikuši saistīti ar palielinātu nopietnu ar trombozi saistītu arteriālu notikumu, arī miokarda infarkta un insulta, risku. Pamatojoties uz esošajiem datiem, maz ticams, ka šādu komplikāciju absolūtais risks varētu palielināties par vairāk nekā 1 % gadā (retāk).

Par turpmāk norādīto nopietno blakusparādību rašanos ziņots saistībā ar NPL lietošanu, un tās nevar izslēgt arī etorikoksiba lietotājiem: nefrotoksicitāte, arī intersticiāls nefrīts un nefrotiskais sindroms.

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tīmekļa vietne: [www.zva.gov.lv](http://www.zva.gov.lv)

#### **4.9. Pārdozēšana**

Klīniskos pētījumos etorikoksiba vienas līdz 500 mg devas lietošana un vairāku devu lietošana līdz 150 mg dienā 21 dienas neizraisīja nozīmīgu toksicitāti. Ir saņemti ziņojumi par akūtu etorikoksiba pārdozēšanu, lai gan vairumā gadījumu netika ziņots par nevēlamām blakusparādībām. Biežāk novērotās nevēlamās blakusparādības neatšķiras no etorikoksiba drošuma profila (piemēram, gastrointestinālas komplikācijas, kardiorenālas komplikācijas).

Pārdozēšanas gadījumā ir lietderīgi izmantot ierastos balstterapijas pasākumus, piemēram, izvadīt neuzsūkušos savienojumu no GI trakta, nodrošināt klīnisko uzraudzību un nepieciešamības gadījumā veikt uzturošu terapiju.

Etorikoksibs nevar izvadīt ar hemodialīzi; nav zināms, vai etorikoksibu var izvadīt ar peritoneālo dialīzi.

### **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

#### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

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

#### Darbības mehānisms

Klīniski lietoto devu diapazonā etorikoksibs ir iekšķīgi lietojams selektīvs ciklooksigenāzes-2 (COX-2) inhibitors.

Visos klīniskās farmakoloģijas pētījumos etorikoksibs devās līdz 150 mg dienā no devas atkarīgi inhibēja COX-2, neizraisot COX-1 inhibīciju. Etorikoksibs neinhibēja prostaglandīnu sintēzi kuņģī un neietekmēja trombocītu funkciju.

Ciklooksigenāze nodrošina prostaglandīnu veidošanos. Atklātas divas tās izoformas – COX-1 un COX-2. COX-2 ir enzīma izoforma, kuru inducē iekaisumu veicinoši kairinātāji un kuru uzskata par galveno faktoru prostanoīdu grupas sāpju, iekaisuma un drudža mediatoru sintēzē. COX-2 iesaistīta arī ovulācijā, implantācijā un arteriozā vada slēgšanās procesā, nieru darbības regulācijā un centrālās nervu sistēmas darbībā (drudža ierosināšana, sāpju uztveršana un kognitīvā funkcija). Tai var būt loma arī čūlas dzīšanā. Cilvēkam COX-2 ir konstatēta audos ap kuņģa čūlu, taču tās nozīme čūlas dzīšanā nav pierādīta.

#### Klīniskā efektivitāte un drošums

#### Efektivitāte

Pacienti ar osteoartrītu (OA) etorikoksiba lietošana pa 60 mg vienu reizi dienā nozīmīgi mazināja sāpes un uzlaboja pacienta vērtējumu par slimības statusu. Šādu labvēlīgu ietekmi novēroja jau otrajā zāļu lietošanas dienā, un tā saglabājās līdz 52 nedēļām. Pētījumos par etorikoksiba lietošanu pa 30 mg vienu reizi dienā 12 nedēļu terapijas periodā tika pierādīts tā pārākums par placebo (izmantojot tādus

pašus iznākumus kā iepriekš minētos pētījumos). Devu noteikšanas pētījumā terapijas 6 nedēļu laikā etorikoksiba lietošana pa 60 mg panāca nozīmīgi lielāku visu 3 primāro mērķa kritēriju uzlabojumu nekā 30 mg deva. 30 mg deva roku locītavu osteoartrīta ārstēšanā nav pētīta.

Pacientiem ar reimatoīdo artrītu (RA) etorikoksiba abas devas 60 mg un 90 mg vienu reizi dienā nozīmīgi mazināja sāpes un iekaisumu un uzlaboja kustīgumu. Pētījumos, kuros tika vērtētas 60 mg un 90 mg devu lietošana, šī labvēlīgā iedarbība saglabājās visā 12 nedēļu ārstēšanas periodā. Pētījumos, kuros tika salīdzināta 60 mg devas lietošana attiecībā pret 90 mg devas lietošanu, etorikoksiba abas devas gan 60 mg vienu reizi dienā, gan 90 mg vienu reizi dienā bija efektīvākas par placebo. 90 mg deva bija pārāka par 60 mg devu Pacientu globālā sāpju novērtējumā (*Patient Global Assessment of Pain*) (0-100 mm vizuālu analoģu skalā) ar vidējo uzlabojumu -2,71 mm (95% TI: -4,98 mm, -0,45 mm).

Pacientiem ar akūta podagriskā artrīta lēkmēm etorikoksiba lietošana pa 120 mg vienu reizi dienā astoņu dienu ārstēšanas periodā vidēji stipras līdz ārkārtīgi stipras locītavu sāpes un iekaisumu mazināja labāk nekā indometacīna lietošana pa 50 mg trīs reizes dienā. Sāpju mazināšanās tika novērota jau četras stundas pēc ārstēšanas sākšanas.

Pacientiem ar ankilizējošo spondilītu etorikoksiba lietošana pa 90 mg vienu reizi dienā nozīmīgi mazināja sāpes mugurkaulājā, iekaisumu un stīvumu un uzlaboja funkcionālo stāvokli. Etorikoksiba radītais klīniskais ieguvums tika novērots jau otrajā zāļu lietošanas dienā pēc terapijas sākuma un saglabājās visā 52 nedēļu ārstēšanas periodā. Otrajā pētījumā, kura laikā tika salīdzināta 60 mg devas lietošana attiecībā pret 90 mg devas lietošanu, etorikoksibs 60 mg dienā un 90 mg dienā uzrādīja līdzīgu efektivitāti kā naproksēns 1000 mg dienā. Starp pacientiem ar neatbilstošu atbildes reakciju uz 60 mg dienā 6 nedēļu ilgu lietošanu, devas palielināšana līdz 90 mg dienā samazināja muguras sāpju intensitātes pakāpi (0-100 mm vizuālu analoģu skalā), salīdzinājumā ar tiem pacientiem, kuri turpināja lietot 60 mg dienā, ar vidējo uzlabojumu -2,70 mm (95% TI: -4,88 mm, -0,52 mm).

Klīniskā pētījumā, kurā vērtēja zobu sāpes pēc ķirurģiskām manipulācijām, etorikoksibu lietoja pa 90 mg vienu reizi dienā līdz trīs dienām. Pacientu apakšgrupā, kuriem pētījuma sākumā bija vidēji stipras sāpes, etorikoksiba lietošana 90 mg devā nodrošināja tādu pašu pretsāpju ietekmi, kā ibuprofēns 600 mg devā (16,11 un 16,39;  $P=0,722$ ), un lielāku pretsāpju iedarbību nekā paracetamols/kodeīns 600 mg/60 mg devā (11,00;  $P<0,001$ ) vai placebo (6,84;  $P<0,001$ ), vērtējot pēc kopējā sāpju samazinājuma pirmo 6 stundu laikā (TOPAR6). To pacientu īpatsvars, kuri ziņoja par glābšanas zāļu lietošanu pirmajās 24 stundās pēc zāļu lietošanas sākuma, bija 40,8 % 90 mg etorikoksiba grupā, 25,5 % 600 mg ibuprofēna ik pēc 6 stundām grupā, 46,7 % 600 mg/60 mg paracetamola/kodeīna ik pēc 6 stundām grupā un 76,2 % placebo grupā. Šajā pētījumā vidējais 90 mg etorikoksiba darbības sākuma (sajūtama sāpju mazināšanās) laiks bija 28 minūtes pēc zāļu lietošanas.

### Drošums

Daudz nacionālā programma par ilgstošu etorikoksiba un diklofenaka lietošanu artrīta ārstēšanā (*Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term – MEDAL*)

MEDAL programma bija prospektīva plānojuma kardiovaskulārā (KV) drošuma galarezultātu programma, kurā apkopoja datus no trīs nejaušinātiem, dubultmaskētiem pētījumiem ar aktīvu kontrolgrupu, proti, MEDAL, EDGE II un EDGE pētījumiem.

Pētījums MEDAL bija uz mērķa kritēriju sasniegšanu orientēts KV galarezultātu pētījums, kurā piedalījās 17 804 pacienti ar OA un 5 700 pacienti ar RA, kas vidēji 20,3 mēnešus (maksimums 42,3 mēneši, mediāna 21,3 mēneši) lietoja etorikoksibu pa 60 mg (OA) vai 90 mg (OA un RA) dienā vai diklofenaku pa 150 mg dienā. Šajā klīniskā pētījumā reģistrēja informāciju tikai par būtiskām blakusparādībām un par zāļu lietošanas pārtraukšanu jebkādu blakusparādību dēļ.

EDGE un EDGE II pētījumos tika salīdzināta etorikoksiba un diklofenaka gastrointestinālā panesamība. EDGE pētījumā piedalījās 7111 pacienti ar OA, kas vidēji 9,1 mēnesi (maksimums

16,6 mēneši, mediāna 11,4 mēneši) lietoja etorikoksibu pa 90 mg dienā (1,5 reizes pārsniedz OA ārstēšanai ieteikto devu) vai diklofenaku pa 150 mg dienā. EDGE II pētījumā piedalījās 4086 pacienti ar RA, kas vidēji 19,2 mēnešus (maksimums 33,1 mēnesis, mediāna 24 mēneši) lietoja etorikoksibu pa 90 mg dienā vai diklofenaku pa 150 mg dienā.

Apvienotajā MEDAL programmā 34 701 pacientu ar OA vai RA terapiju saņēma vidēji 17,9 mēnešus (maksimums 42,3 mēneši, mediāna 16,3 mēneši), un aptuveni 12 800 pacientu terapiju saņēma vairāk nekā 24 mēnešus. Programmā iesaistītajiem pacientiem pētījuma sākumā bija plašs kardiovaskulāro un gastrointestinālo riska faktoru spektrs. No programmas tika izslēgti pacienti, kuriem 6 mēnešu laikā pirms iesaistīšanas pētījumā bija miokarda infarkts, koronāro artēriju šuntēšana vai perkutāna koronārā iejaukšanās. Pētījumos bija atļauta gastroprotektīvu līdzekļu un mazu devu acetilsalicilskābes lietošana.

#### Kopējais drošums:

Kardiovaskulāras trombozes komplikāciju biežums etorikoksiba un diklofenaka lietotājiem nozīmīgi neatšķīrās. Etorikoksiba lietotājiem kardioenālas blakusparādības novēroja biežāk nekā diklofenaka lietotājiem, un šī ietekme bija no devas atkarīga (skatīt rezultātus turpmāk). Diklofenaka lietotājiem statistiski nozīmīgi biežāk nekā etorikoksiba lietotājiem novēroja gastrointestinālas un ar aknām saistītas nevēlamās blakusparādības. Nevēlamo blakusparādību sastopamība EDGE un EDGE II pētījumā un tādu nevēlamu blakusparādību sastopamība, kuras atzina par būtiskām vai kuru dēļ tika pārtraukta dalība MEDAL pētījumā, etorikoksiba grupā bija lielāka nekā diklofenaka grupā.

#### Kardiovaskulārā drošuma rezultāti:

Pierādītu būtisku ar trombozi saistītu kardiovaskulāru blakusparādību (kas ietvēra kardiālas, cerebrovaskulāras un perifērisko asinsvadu komplikācijas) biežums etorikoksiba un diklofenaka grupās bija līdzīgs, un dati par tām apkopoti tabulā. Nevienā no analizētajām apakšgrupām, tostarp arī pacientiem ar atšķirīgu sākotnējo kardiovaskulāro risku, ar trombozi saistītu komplikāciju biežums etorikoksiba un diklofenaka lietotājiem statistiski nozīmīgi neatšķīrās. Vērtējot atsevišķi, pierādītu būtisku ar trombozi saistītu kardiovaskulāru blakusparādību relatīvais risks etorikoksiba 60 mg vai 90 mg devu un diklofenaka 150 mg devas lietotājiem bija līdzīgs.

| <b>2. tabula. Pierādītu ar trombozi saistītu KV komplikāciju biežums (apvienotā MEDAL programma)</b> |                                                           |                                                                |                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| -                                                                                                    | <b>Etorikoksibs<br/>(N=16 819)<br/>25 836 pacientgadi</b> | <b>Diklofenaks<br/>(N=16 483)<br/>24 766 pacient-<br/>gadi</b> | <b>Terapijas<br/>grupu salīdzinājums</b> |
| -                                                                                                    | <b>Biežums<sup>†</sup> (95 % TI)</b>                      | <b>Biežums<sup>†</sup> (95 % TI)</b>                           | <b>Relatīvais risks<br/>(95 % TI)</b>    |
| <b>Pierādītas būtiskas ar trombozi saistītas kardiovaskulārās blakusparādības</b>                    |                                                           |                                                                |                                          |
| Saskaņā ar protokolu ārstētās pētāmās personas                                                       | 1,24 (1,11; 1,38)                                         | 1,30 (1,17; 1,45)                                              | 0,95 (0,81; 1,11)                        |
| Ārstēt paredzētās pētāmās personas                                                                   | 1,25 (1,14; 1,36)                                         | 1,19 (1,08; 1,30)                                              | 1,05 (0,93; 1,19)                        |
| <b>Pierādītas kardiālas komplikācijas</b>                                                            |                                                           |                                                                |                                          |
| Saskaņā ar protokolu ārstētās pētāmās personas                                                       | 0,71 (0,61; 0,82)                                         | 0,78 (0,68; 0,90)                                              | 0,90 (0,74; 1,10)                        |
| Ārstēt paredzētās pētāmās personas                                                                   | 0,69 (0,61; 0,78)                                         | 0,70 (0,62; 0,79)                                              | 0,99 (0,84; 1,17)                        |
| <b>Pierādītas cerebrovaskulāras komplikācijas</b>                                                    |                                                           |                                                                |                                          |
| Saskaņā ar protokolu                                                                                 | 0,34 (0,28; 0,42)                                         | 0,32 (0,25; 0,40)                                              | 1,08 (0,80; 1,46)                        |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                   |                   |                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| ārstētās pētāmās personas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                   |                   |                   |
| Ārstēt paredzētās pētāmās personas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 0,33 (0,28; 0,39) | 0,29 (0,24; 0,35) | 1,12 (0,87; 1,44) |
| Pierādītas perifēro asinsvadu komplikācijas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                   |                   |                   |
| Saskaņā ar protokolu ārstētās pētāmās personas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 0,20 (0,15; 0,27) | 0,22 (0,17; 0,29) | 0,92 (0,63; 1,35) |
| Ārstēt paredzētās pētāmās personas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 0,24 (0,20; 0,30) | 0,23 (0,18; 0,28) | 1,08 (0,81; 1,44) |
| <p>† Komplikācijas uz 100 pacientgadiem; TI = ticamības intervāls<br/>N = kopējais pacientu skaits, kas ietverti pēc protokola ārstēto pacientu grupā.</p> <p>Saskaņā ar protokolu ārstētās pētāmās personas: visi komplikāciju gadījumi pētījuma terapijas laikā vai 14 dienu laikā pēc tās pārtraukšanas (izslēgti pacienti, kas izlietoja &lt;75 % pētījuma zāļu vai &gt;10 % laika nelietoja pētījuma NPL).</p> <p>Ārstēt paredzētās pētāmās personas: visi apstiprinātie komplikāciju gadījumi līdz klīniskā pētījuma beigām (ietverot pacientus, kuriem, iespējams, veikta ar pētījumu nesaistīta medicīniska iejaukšanās pēc pētījuma zāļu lietošanas beigām). Kopējais nejaušināti grupās iedalīto pacientu skaits: n= 17 412 etorikoksiba grupā un 17 289 diklofenaka grupā.</p> |                   |                   |                   |

KV mirstība un kopējā mirstība etorikoksiba un diklofenaka terapijas grupā bija līdzīga.

#### Kardiorenālas komplikācijas:

Aptuveni 50 % MEDAL pētījumā iesaistīto pacientu pētījuma sākumā anamnēzē bija hipertensija. Šajā pētījumā ārstēšanas pārtraukšanas biežums ar hipertensiju saistītu blakusparādību dēļ etorikoksiba grupā bija statistiski nozīmīgi lielāks nekā diklofenaka grupā. Ar sastrēguma sirds mazspēju saistītu blakusparādību sastopamība (ārstēšanas pārtraukšana un būtiskas blakusparādības) etorikoksiba 60 mg devas grupā un diklofenaka 150 mg devas grupā bija līdzīga, bet etorikoksiba 90 mg devas grupā bija lielāka nekā diklofenaka 150 mg devas grupā (statistiski nozīmīguma atšķirība 90 mg etorikoksiba un 150 mg diklofenaka grupas salīdzinājumam MEDAL OA kohortā). Apstiprinātu ar sastrēguma sirds mazspēju saistītu blakusparādību sastopamība (būtiskas komplikācijas, kuru dēļ pacients tika hospitalizēts vai nonāca neatliekamās palīdzības nodaļā) etorikoksiba grupā bija lielāka nekā diklofenaka 150 mg devas grupā, taču šī atšķirība nebija statistiski nozīmīga, un šī ietekme bija no devas atkarīga. Terapijas pārtraukšanas sastopamība ar tūsku saistītu blakusparādību dēļ etorikoksiba grupā bija lielāka nekā diklofenaka 150 mg devas grupā, un šī ietekme bija no devas atkarīga (statistiski nozīmīga atšķirība, salīdzinot ar etorikoksiba 90 mg devu, bet etorikoksiba 60 mg devai atšķirība nebija statistiski nozīmīga).

EDGE un EDGE II kardiorenālie rezultāti atbilda MEDAL pētījuma rezultātiem.

Atsevišķos MEDAL programmas pētījumos absolūtā ārstēšanas pārtraukšanas gadījumu sastopamība etorikoksiba (60 mg vai 90 mg devas) lietotājiem jebkurā ārstēšanas grupā bija šāda: līdz 2,6 % hipertensijas dēļ, līdz 1,9 % tūskas dēļ un līdz 1,1 % sastrēguma sirds mazspējas dēļ; terapijas pārtraukšanas biežums etorikoksiba 90 mg devas grupā bija lielāks nekā etorikoksiba 60 mg devas grupā.

#### Gastrointestinālās panesamības rezultāti MEDAL programmā:

Visos trīs MEDAL programmas pētījumos terapijas pārtraukšanas biežums jebkādas klīniskas GI blakusparādības (piemēram, dispepsijas, vēdersāpju, čūlas) dēļ etorikoksiba grupā bija nozīmīgi mazāks nekā diklofenaka grupā. Terapijas pārtraukšanas biežums uz simts pacientgadiem klīnisku GI komplikāciju dēļ visā pētījuma periodā 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.

Gastrointestinālā drošuma rezultāti MEDAL programmā:

Vispārējās blakusparādības GI sākumdaļā tika definētas kā perforācijas, čūlas un asiņošanas gadījumi. Komplikētu vispārēju GI sākumdaļas blakusparādību apakškopā tika ietverti perforācijas, obstrukcijas un komplikētas asiņošanas gadījumi; nekomplicētu GI sākumdaļas blakusparādību apakškopā tika ietverti nekomplicētas asiņošanas un nekomplicētas čūlas gadījumi. Etorikoksiba grupā tika novērots nozīmīgi mazāks vispārējo GI sākumdaļas blakusparādību biežums nekā diklofenaka grupā.

Komplicētu notikumu biežums etorikoksiba un diklofenaka grupā nozīmīgi neatšķīrās. GI sākumdaļas asiņošanas gadījumu (gan komplikētu, gan nekomplicētu) apakškopa etorikoksiba un diklofenaka grupās nozīmīgi neatšķīrās. Etorikoksiba panāktais ieguvums attiecībā uz GI sākumdaļu pacientiem, kuri vienlaikus lietoja acetilsalicilskābi nelielā devā (aptuveni 33 % pacientu), salīdzinot ar diklofenaku, nebija statistiski nozīmīgs.

Pierādītu komplikētu un nekomplicētu ar GI sākumdaļu saistītu klīnisko komplikāciju (perforācijas, čūlas un asiņošana [PČA]) biežums uz simts pacientgadiem bija 0,67 (95 % TI: 0,57; 0,77) etorikoksiba grupā un 0,97 (95 % TI: 0,85; 1,10) diklofenaka grupā, un tam atbilstošais relatīvais risks ir 0,69 (95 % TI: 0,57; 0,83).

Pierādītu ar GI sākumdaļu saistītu komplikāciju biežums tika vērtēts gados vecākiem pacientiem, un, vērtējot gadījumu skaitu uz simts pacientgadiem attiecīgi etorikoksiba un diklofenaka grupā, lielākais samazinājums tika novērots pacientiem vecumā  $\geq 75$  gadiem (1,35 [95 % TI: 0,94; 1,87] un 2,78 [95 % TI: 2,14; 3,56]).

Pierādītu ar GI apakšējo daļu saistītu komplikāciju (tievās vai resnās zarnas perforācija, obstrukcija vai asiņošana [POA]) biežums etorikoksiba un diklofenaka grupā nozīmīgi neatšķīrās.

Aknu drošuma rezultāti MEDAL programmā:

Etorikoksibs bija saistīts ar statistiski nozīmīgi mazāku terapijas pārtraukšanas biežumu ar aknām saistītu blakusparādību dēļ nekā diklofenaks. Apvienotajā MEDAL programmā ar aknām saistītu blakusparādību dēļ ārstēšanu pārtrauca 0,3 % pacientu etorikoksiba grupā un 2,7 % pacientu diklofenaka grupā. Biežums uz simts pacientgadiem etorikoksiba grupā bija 0,22 un diklofenaka grupā 1,84 (p vērtība etorikoksiba un diklofenaka salīdzinājumam bija  $< 0,001$ ). Tomēr lielākā daļa ar aknām saistīto nevēlamo blakusparādību MEDAL programmā bija mazāk būtiskas.

#### Papildu dati par ar trombozi saistīto kardiovaskulāro drošumu

Klīniskos pētījumos, kas nebija MEDAL programmas pētījumi, aptuveni 3100 pacientu vismaz 12 nedēļas lietoja etorikoksibu devā  $\geq 60$  mg dienā. Pierādītu būtisku ar trombozi saistītu kardiovaskulāro komplikāciju biežums pacientiem, kuri lietoja  $\geq 60$  mg etorikoksiba, placebo vai NPL, izņemot naproksēnu, būtiski neatšķīrās. Tomēr etorikoksiba lietotājiem šādas komplikācijas radās biežāk nekā pacientiem, kuri lietoja naproksēnu pa 500 mg divas reizes dienā. Dažu COX-1 inhibējošo NPL un selektīvo COX-2 inhibitoru antitrombotiskās aktivitātes atšķirības var būt klīniski nozīmīgas pacientiem ar trombembolijas komplikāciju risku. Selektīvie COX-2 inhibitori samazina sistēmisko (un tādēļ, iespējams, arī endoteliālo) prostaciklīna veidošanos, neietekmējot trombocītu tromboksānu. Šo novērojumu klīniskā nozīme nav noskaidrota.

#### Papildu dati par gastrointestinālo drošumu

Divos 12 nedēļu dubultmaskētos endoskopijas pētījumos gastroduodenālas čūlas kumulatīvā sastopamība etorikoksibu pa 120 mg vienu reizi dienā lietojušiem pacientiem bija nozīmīgi mazāka nekā pacientiem, kas lietoja vai nu ar naproksēnu pa 500 mg divas reizes dienā, vai ibuprofēnu pa 800 mg trīs reizes dienā. Čūlas rašanās sastopamība etorikoksiba lietotājiem bija lielāka čūlu nekā placebo grupā.

Pētījums par nieru darbību gados vecākiem cilvēkiem

Nejaušinātā, dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā, paralēlu grupu pētījumā vērtēja 15 dienas ilgas etorikoksiba (90 mg), celekoksiba (pa 200 mg divas reizes dienā), naproksēna (pa 500 mg divas reizes dienā) vai placebo lietošanas ietekmi uz nātrija izvadīšanu ar urīnu, asinsspiedienu un citiem nieru darbības rādītājiem pētāmām personām vecumā no 60 līdz 85 gadiem, kas ievēroja diētu ar 200 mEq nātrija dienā.

Divu ārstēšanas nedēļu laikā etorikoksiba, celekoksiba un naproksēna ietekme uz nātrija izvadīšanu ar urīnu bija līdzīga. Visas aktīvās salīdzinājuma zāles izraisīja sistoliskā asinsspiediena paaugstināšanos, salīdzinot ar placebo, tomēr etorikoksibs bija saistīts ar statistiski nozīmīgu paaugstinājumu 14. dienā, salīdzinot ar celekoksibu un naproksēnu (vidējās sistoliskā asinsspiediena izmaiņas, salīdzinot ar pētījuma sākumu: etorikoksibs — 7,7 mm Hg, celekoksibs — 2,4 mm Hg, naproksēns — 3,6 mm Hg).

**5.2. Farmakokinētiskās īpašības**Uzsūkšanās

Iekšķīgi lietots etorikoksibs uzsūcas labi. Absolūtā biopieejamība ir aptuveni 100 %. Pēc lietošanas pieaugušajiem pa 120 mg vienu reizi dienā tukšā dūšā līdz līdzsvara fāzes sasniegšanai maksimālā koncentrācija plazmā (ģeometriskā vidējā  $C_{max} = 3,6$  mikrogrami/ml) tika novērota pēc aptuveni 1 stundas ( $T_{max}$ ). Ģeometriskais vidējais zemlīknes laukums ( $AUC_{0-24 h}$ ) bija 37,8 mikrogrami•h/ml. Etorikoksiba farmakokinētika klīnisko devu diapazonā ir lineāra.

120 mg devas lietošana kopā ar pārtiku (treknu maltīti) neietekmēja etorikoksiba uzsūkšanās apjomu. Mainījās uzsūkšanās ātrums, un  $C_{max}$  samazinājās par 36 % un  $T_{max}$  bija par 2 stundām lielāks. Šie dati netiek uzskatīti par klīniski nozīmīgiem. Klīniskos pētījumos etorikoksibs tika lietots, neņemot vērā ēdiena uzņemšanu.

Izkliede

Koncentrāciju diapazonā no 0,05 līdz 5 mikrogramiem/ml etorikoksibs aptuveni 92 % apmērā saistās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām. Izkliedes tilpums līdzsvara fāzē ( $V_{dss}$ ) cilvēkiem bija aptuveni 120 l.

Etorikoksibs šķērso placentāro barjeru žurkām un trušiem un hematoencefālisko barjeru žurkām.

Biotransformācija

Etorikoksibs tiek plaši metabolizēts, un <1 % devas urīnā tiek atgūta sākotnējās aktīvās vielas formā. Galveno metabolisma ceļu, kurā veidojas 6'-hidroksimetilatvasinājums, katalizē CYP enzīmi. Etorikoksiba metabolismā *in vivo*, šķiet, ir iesaistīts CYP3A4. Pētījumi *in vitro* liecina, ka galveno metabolisma ceļu var katalizēt arī CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 un CYP2C19, taču to iedarbības apjoms *in vivo* nav pētīts.

Cilvēka organismā atklāti pieci metabolīti. Galvenais metabolīts ir etorikoksiba 6'-karboksilskābes atvasinājums, kas veidojas, oksidējoties 6'-hidroksimetilatvasinājumam. Šiem galvenajiem metabolītiem vai nu nepiemīt nosakāma aktivitāte, vai arī tie ir vāji COX-2 inhibitori. Neviens no šiem metabolītiem neinhibē COX-1.

Eliminācija

Pēc vienas 25 mg radioaktīvi iezīmētas etorikoksiba devas intravenozas ievadīšanas veselām pētāmām personām 70 % radioaktivitātes tika atgūti urīnā, bet 20 % — fecēs, galvenokārt metabolītu formā. Mazāk nekā 2 % tika atgūti nemainītas aktīvās vielas formā.

Etorikoksiba eliminācija gandrīz pilnīgi notiek tikai ar metabolismu, kuram seko izvadīšana caur nierēm. Etorikoksibu lietojot vienu reizi dienā pa 120 mg, tā līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta septiņu dienu laikā un akumulēšanās attiecība ir aptuveni 2, kas atbilst aptuveni 22 stundas ilgam pusperiodam. Aprēķinātais klīrenss plazmā pēc 25 mg devas intravenozas ievadīšanas ir aptuveni 50 ml/min.

Īpašas pacientu grupas

*Gados vecāki pacienti:* Farmakokinētika gados vecākiem cilvēkiem (no 65 gadu vecuma) un jauniem cilvēkiem ir līdzīga.

*Dzimums:* Etorikoksiba farmakokinētika vīriešiem un sievietēm ir līdzīga.

*Aknu funkcijas traucējumi:* Pacienti ar viegliem aknu darbības traucējumiem (5-6 punkti *Child-Pugh* skalā), kas lietoja etorikoksibu pa 60 mg vienu reizi dienā, vidējā AUC vērtība bija aptuveni par 16 % lielāka nekā veselām pētāmajām personām, kas izmantoja tādu pašu ārstēšanas shēmu. Pacienti ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (7-9 punkti *Child-Pugh* skalā), kas lietoja etorikoksibu pa 60 mg katru otro dienu, vidējā AUC vērtība bija tāda pati kā veselām pētāmajām personām, kuras lietoja etorikoksibu pa 60 mg vienu reizi dienā; etorikoksiba lietošana pa 30 mg vienu reizi dienā šajā populācijā nav pētīta. Klīniski vai farmakokinētiski dati par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem ( $\geq 10$  punkti *Child-Pugh* skalā) nav pieejami. (Skatīt 4.2. un 4.3. apakšpunktu.)

*Nieru funkciju traucējumi:* Vienas 120 mg etorikoksiba devas farmakokinētika pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem un pacientiem ar nieru slimību galējā stadijā, kuriem tika veikta hemodialīze, nozīmīgi neatšķīrās no farmakokinētikas veseliem cilvēkiem. Hemodialīzes ietekme uz elimināciju bija niecīga (dialīzes klīrens aptuveni 50 ml/min) (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu.)

*Pediatrikie pacienti:* Etorikoksiba farmakokinētika pediatrikiem pacientiem (vecumā < 12 gadiem) nav pētīta.

Farmakokinētikas pētījumā (n=16), kurā piedalījās pusaudži (vecumā no 12 līdz 17 gadiem), pētījuma dalībniekiem, kuru ķermeņa masa bija no 40 līdz 60 kg un kuri etorikoksibu lietoja pa 60 mg vienu reizi dienā, un pētījuma dalībniekiem, kuru ķermeņa masa bija > 60 kg un kuri etorikoksibu lietoja pa 90 mg vienu reizi dienā, bija līdzīga tā farmakokinētikai pieaugušajiem, kas etorikoksibu lietoja pa 90 mg vienu reizi dienā. Etorikoksiba drošums un efektivitāte pediatrikajiem pacientiem nav pierādīta (skatīt 4.2. apakšpunktu.).

### 5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos pētījumos etorikoksibam nav pierādīta genotoksiska darbība. Etorikoksibs nebija kancerogēns pelēm. Žurkām radās hepatocelulāra un vairogdziedzeru folikulāro šūnu adenoma, aptuveni divus gadus ik dienu lietojot devas, kas > 2 reizes pārsniedza cilvēkiem noteikto dienas devu (90 mg), vērtējot pēc kopējās sistēmiskās iedarbības. Žurkām novērotās hepatocelulārās un vairogdziedzeru folikulāro šūnu adenomas, domājams, ir radušās specifiska žurkām specifiska mehānisma rezultātā, kas saistīts ar aknu CYP enzīmu indukciju. Etorikoksiba kā aknu enzīma CYP3A inducētāja darbība cilvēkam nav pierādīta.

Ar etorikoksibu saistītā gastrointestinālā toksicitāte žurkām palielinājās, palielinoties devai un iedarbības ilgumam. 14 nedēļu toksicitātes pētījumā etorikoksibs izraisīja gastrointestinālas čūlas, ja tā kopējā iedarbība pārsniedza kopējo iedarbību cilvēkam pēc terapeitisku devu lietošanas. 53 un 106 nedēļu toksicitātes pētījumā gastrointestinālas čūlas novēroja arī tad, ja kopējā iedarbība bija līdzīga tā kopējai iedarbībai cilvēkam pēc terapeitisku devu lietošanas. Suņiem nieru un kuņģa un zarnu trakta darbības patoloģiju novēroja, ja kopējā iedarbība bija liela.

Reproduktīvās toksicitātes pētījumos ar žurkām etorikoksibs nebija teratogēns, to lietojot pa 15 mg/kg dienā (tas aptuveni 1,5 reizes pārsniedz cilvēkiem noteikto dienas devu [90 mg], vērtējot pēc kopējās sistēmiskās iedarbības). Truši ar zāļu ievadīšanu saistītas kardiovaskulāras malformācijas novēroja, ja kopējās iedarbības līmenis bija zemāks nekā kopējā klīniskā iedarbība, lietojot cilvēkiem noteikto

dienas devu (90 mg). Taču ar zāļu ievadīšanu saistītas augļa ārējas vai skeleta malformācijas netika novērotas. Žurkām un trušiem bija no devas atkarīgs pēcimplantācijas abortu biežuma pieaugums, ja kopējā iedarbība vismaz 1,5 reizes pārsniedza kopējo iedarbību cilvēkam (skatīt 4.3. un 4.6. apakšpunktu).

Etorikoksibs izdalās žurku mātišu pienā laktācijas periodā, un koncentrācija pienā bija aptuveni divas reizes lielāka par koncentrāciju plazmā. Pēc tam, kad mazuļi bija saņēmuši pienu no mātītēm, kurām laktācijas periodā bija lietots etorikoksibs, tika novērota mazuļu dzīvsvara samazināšanās.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

*Kodols:*

Bezūdens kalcija hidroģēnfosfāts

Mikrokristāliskā celuloze

Povidons K29-32

Magnija stearāts

Kroskarmelozes nātrija sāls

*Tabletes apvalks:*

Hipromeloze

Laktozes monohidrāts

Titāna dioksīds (E171)

Triacetīns

Papildus 60 mg, 120 mg:

Indigokarmīna alumīnija laka (E132)

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Apvalkotās tabletes ir iepakotas OPA/alumīnija/PVH/alumīnija blisteros vai ABPE tablešu trauciņos ar bērniem drošu, skrūvējamu PP vāciņu, kas satur desikantu (silikagels).

Iepakojuma lielums:

60 mg

Blisteri:

7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 apvalkotās tabletes.

Pudeles:

5, 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 apvalkotās tabletes.

90 mg un 120 mg

Blisteri un pudeles:

5, 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

#### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

#### **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Sandoz d.d.

Verovškova 57

SI-1000 Ljubljana

Slovēnija

#### **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

Coxitor 60 mg apvalkotās tabletes: 15-0102

Coxitor 90 mg apvalkotās tabletes: 15-0103

Coxitor 120 mg apvalkotās tabletes: 15-0104

#### **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2015. gada 1. jūnijs

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2020. gada 9. jūnijs

#### **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

12/2023