

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Bericox 30 mg apvalkotās tabletes
Bericox 60 mg apvalkotās tabletes
Bericox 90 mg apvalkotās tabletes
Bericox 120 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

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

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete)

Bericox 30 mg apvalkotās tabletes: baltas vai gandrīz baltas, apaļas (diametrs: 6 mm), nedaudz abpusēji izliektas apvalkotās tabletes ar slīpām malām.

Bericox 60 mg apvalkotās tabletes: nedaudz brūngani dzeltenas, apaļas (diametrs: 8 mm), abpusēji izliektas apvalkotās tabletes ar slīpām malām, ar gravējuma zīmi "60" vienā tabletes pusē.

Bericox 90 mg apvalkotās tabletes: rozā, apaļas (diametrs: 9 mm), abpusēji izliektas apvalkotās tabletes ar slīpām malām, ar gravējuma zīmi "90" vienā tabletes pusē.

Bericox 120 mg apvalkotās tabletes: brūngani sarkanas, apaļas (diametrs: 10 mm), nedaudz abpusēji izliektas apvalkotās tabletes ar slīpām malām, ar dalījuma līniju vienā tabletes pusē. Dalījuma līnija nav paredzēta tabletes salaušanai.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Bericox ir paredzēts lietošanai pieaugušajiem un pusaudžiem no 16 gadu vecuma un vecākiem osteoartrīta (OA), reimatoīdā artrīta (RA), ankilozējošā spondilīta simptomu atvieglošanai un sāpju, un iekaisuma simptomu novēršanai akūta podagras artrīta gadījumā.

Bericox ir paredzēts lietošanai pieaugušajiem un pusaudžiem no 16 gadu vecuma un vecākiem vidēji stipru sāpju īslaicīgai ārstēšanai pēc zobu ekstrakcijas.

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

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

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 4.3., 4.4., 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Osteoartrīts

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

Reimatoīdais artrīts

Ieteicamā deva ir 60 mg vienreiz dienā. Dažiem pacientiem, kuriem simptomi netiek pietiekami novērsti, efektivitāti 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.

Ankilozējošais spondilīts

Ieteicamā deva ir 60 mg vienreiz dienā. Dažiem pacientiem, kuriem simptomi netiek pietiekami novērsti, efektivitāti 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 etorikoksibu drīkst lietot tikai akūtas simptomātikas periodā.

- *Akūts podagras artrīts*
Ieteicamā deva ir 120 mg vienreiz dienā. Klīniskajos pētījumos akūta podagras artrīta gadījumā etorikoksibs tika lietots 8 dienas.
- *Sāpes pēc zobu ekstrakcijas*
Ieteicamā deva ir 90 mg vienreiz dienā, terapija nedrīkst būt ilgāka par 3 dienām. Dažiem pacientiem pēc ķirurģiskās procedūras šo trīs dienu laikā papildus Bericox terapijai varētu būt nepieciešama cita analģēzija.

Nav pierādīts, ka devas, kas lielākas 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;
- deva pēc zobu ekstrakcijas nedrīkst pārsniegt 90 mg dienā, terapija nedrīkst būt ilgāka par 3 dienām

Īpašas pacientu grupas*Gados vecāki pacienti*

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

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Neatkarīgi no indikācijas, pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (5-6 punkti pēc Child-Pugh skalas) nedrīkst pārsniegt devu 60 mg vienreiz dienā. Neatkarīgi no indikācijas, pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (7-9 punkti pēc Child-Pugh skalas) nedrīkst pārsniegt devu 30 mg vienu reizi dienā.

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

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Pacientiem ar kreatinīna klīrensu ≥ 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

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

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Aktīva peptiskā čūla vai kuņģa-zarnu (KZ) trakta asiņošana.
- Pacientiem, kuriem pēc acetilsalicilskābes vai nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu (NPL), tai skaitā COX-2 (ciklooksigenāzes-2) inhibitoru, lietošanas novēroja bronhospazmas, akūtu rinītu, deguna polipus, angioedēmu, nātreni vai alerģiska tipa reakcijas.
- Grūtniecība un barošana ar krūti (skatīt 4.6. un 5.3. apakšpunktu).
- Smagi aknu darbības traucējumi (seruma albumīni < 25 g/l vai *Child-Pugh* rādītājs ≥ 10).
- Noteiktais kreatinīna klīrenss < 30 ml/min.
- Bērni un pusaudži līdz 16 gadu vecumam.
- Zarnu iekaisums.
- 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 zāles ordinē pacientiem ar lielāko iespējamo NPL izraisīto kuņģa un zarnu trakta bojājumu risku: gados vecākiem 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 drošumā saistībā ar ietekmi uz KZ traktu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

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 4.2., 4.3., 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

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

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

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 darbību. Vislielākais šādas reakcijas risks ir tiem pacientiem, kuriem jau iepriekš ir ievērojami traucēta nieru darbība, nekompensēta sirds mazspēja vai ciroze. Šādiem pacientiem ir jāapsver nieru darbības kontrole.

Šķidruma aizture, tūska un hipertensija

Tāpat kā visām zālēm, kas inhibē prostaglandīnu sintēzi, arī lietojot etorikoksibu, pacientiem novēroja šķidruma 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 5.1. apakšpunktā. Jāievēro piesardzība pacientiem ar sirds mazspēju anamnēzē, kreisā kambara disfunkciju vai hipertensiju, un pacientiem ar jebkādas izcelsmes tūska. 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 hipertensija jākontrolē pirms ārstēšanas ar etorikoksibu uzsākšanas (skatīt 4.3. apakšpunktu), 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

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

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

Vispārējie

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

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

Pēcreģistrācijas 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 4.8. apakšpunktu). 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 angioedēma) pacientiem, kuri lietoja etorikoksibu (skatīt 4.8. apakšpunktu). 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 4.5. apakšpunktu).

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

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Farmakodinamiskā mijiedarbība

Perorālie antikoagulanti: 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 iekšķīgi lietojamus antikoagulantus, uzsākot ārstēšanu ar etorikoksibu, īpaši pirmajās dienās, vai mainot etorikoksiba devas, jākontrolē protrombīna laika rādītāji INR (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Diurētiskie līdzekļi, AKE inhibitori un angiotenzīna II antagonisti: NPL var samazināt diurētisko līdzekļu un citu antihipertensīvo līdzekļu iedarbību. Dažiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (piem., dehidratētiem pacientiem vai gados vecākiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem) vienlaicīga AKE inhibitoru vai angiotenzīna II antagonistu un vielu, kas inhibē ciklooksigenāzi, lietošana var izraisīt tālāku nieru darbības 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 darbība.

Acetilsalicilskābe: veselīgiem cilvēkiem līdzsvara koncentrācijā etorikoksiba deva 120 mg vienu reizi dienā neietekmē mazu devu acetilsalicilskābes (81 mg vienu reizi dienā) antiagreganta iedarbību. Etorikoksibu var lietot vienlaicīgi 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 5.1. un 4.4. apakšpunktu).

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 darbība.

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. Palielināta EE iedarbība var palielināt ar perorālo kontracepcijas līdzekļu lietošanu saistītu blakusparādību skaitu (piemēram, venozās trombembolijas gadījumus riska grupas sievietēm).

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} nekongugētajam estronam (41%), ekvīlīnam (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 pēcmenopauzes 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: veseliem 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, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 vai 3A4. Pētījumos, ordinējot veseliem 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 veseliem brīvprātīgajiem 400 mg devā vienu reizi dienā 11 dienas, klīniski nozīmīgi neietekmē etorikoksiba vienreizējas devas 60 mg farmakokinētiku (AUC palielinās par 43%).

Vorikonazols un mikonazols: etorikoksiba lietošana vienlaicīgi ar iekšķīgi lietojamu vorikonazolu vai mutes dobumā lokāli lietojamu mikonazolu gelu, spēcīgus CYP3A4 inhibitorus, izraisīja nelielu etorikoksiba iedarbības paaugstināšanos, taču, pamatojoties uz publicētiem datiem, tā nav uzskatāma par klīniski nozīmīgu.

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 vienlaicīgi ar rifampicīnu nav pētīta, tādēļ tas nav ieteicams (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Antacīdie līdzekļi: antacīdie līdzekļi etorikoksiba farmakokinētiku klīniski nozīmīgi neietekmē.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav pieejami klīniskie dati par etorikoksiba ietekmi uz grūtniecību. Pētījumi ar dzīvniekiem liecināja par reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). 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 4.3. apakšpunktu). Ja sievietei ārstēšanas laikā iestājas grūtniecība, etorikoksiba lietošana jāpārtrauc.

Barošana ar krūti

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

Fertilitāte

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

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pacientiem, kuriem etorikoksiba lietošanas laikā var novērot reiboni, vertigo vai miegainību, jāizvairās vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Klīniskajos pētījumos etorikoksiba drošums tika novērtēts 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.

Kardiovaskulārā drošuma rezultātu programmas ietvaros no trīs kontrolētiem klīniskajiem pētījumiem ar aktīvu salīdzinošo vielu vērtēja rezultātus 17412 pacientiem ar OA un RA, kuri etorikoksibu lietoja vidēji aptuveni 18 mēnešus (60 mg vai 90 mg). Drošuma dati un sīkāk programma aprakstīta 5.1. apakšpunktā.

Klīniskajos pētījumos par akūtām sāpēm pēc zobu ekstrakcijas, kur 614 iekļautie pacienti tika ārstēti ar etorikoksibu (90 mg vai 120 mg), pētījumos novērotais blakusparādību profils kopumā bija līdzīgs kombinētajos OA, RA un hronisku muguras lejasdaļu sāpju pētījumos novērotajam.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Tika ziņots par šādām nevēlamām blakusparādībām pacientiem, kuri lietoja etorikoksibu 30 mg, 60 mg vai 90 mg līdz rekomendētai devai OA, RA, hronisku muguras lejas daļas sāpju vai ankilozējošā spondilīta klīniskajos pētījumos līdz 12 nedēļām, MEDAL programmas pētījumos līdz 3 ½ gadiem, īstermiņa akūtu sāpju pētījumos līdz 7 dienām vai pēcreģistrācijas periodā, un tās bija biežākas, salīdzinot ar placebo (skatīt 1. tabulu):

1. tabula:

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamās blakusparādības	Biežuma iedalījums*
<i>Infekcijas un infestācijas</i>	alveolas osteīts	Bieži
	gastroenterīts, augšējo elpošanas ceļu infekcijas, urīnceļu infekcijas	Retāk
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>	anēmija (galvenokārt saistīta ar kuņģa-zarnu trakta asiņošanu), leukopēnija, trombocitopēnija	Retāk
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>	paaugstinātas jutības reakcijas [‡] ^β	Retāk
	angioedēma/ anafilaktiskas/anafilaktoīdas reakcijas, ieskaitot šoku [‡]	Reti
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>	tūska/šķidruma aizture	Bieži
	apetītes palielināšanās vai samazināšanās, ķermeņa masas pieaugums	Retāk
<i>Psihiskie traucējumi</i>	trauksme, depresija, pazeminātas garīgās spējas, halucinācijas [‡]	Retāk
	apjukums [‡] , nemiers [‡]	Reti
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	reibonis, galvassāpes	Bieži
	garšas sajūtas traucējumi, bezmiegs, parestēzija/hipestēzija, miegainība	Retāk
<i>Acu bojājumi</i>	redzes traucējumi, konjunktivīts	Retāk
<i>Ausu un labirinta bojājumi</i>	troksnis ausīs, vertigo	Retāk
<i>Sirds funkcijas traucējumi</i>	sirdsklauves, aritmija [‡]	Bieži
	priekškambaru fibrilācija, tahikardija [‡] , sastrēguma sirds mazspēja, nespecifiskas izmaiņas EKG, stenokardija [‡] , miokarda infarkts [§]	Retāk

Asinsvadu sistēmas traucējumi	hipertensija	Bieži
	pietvīkums, cerebrovaskulāri notikumi [§] , pārejoši išēmiski traucējumi, hipertensīvā krīze [‡] , vaskulīts [‡]	Retāk
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	bronhospazmas [‡]	Bieži
	klepus, aizdusa, deguna asiņošana	Retāk
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	vēdera sāpes	Ļoti bieži
	aizcietējums, uzpūšanās, gastrīts, dedzināšana, skābas atraugas, caureja, dispepsija/ diskomforta sajūta epigastrijā, slikta dūša, vemšana, barības vada iekaisums, mutes čūlas	Bieži
	vēdera uzpūšanās, zarnu peristaltikas izmaiņas, sausa mute, kuņģa un divpadsmitpirkstu zarnas čūla, peptiskā čūla, tai skaitā kuņģa – zarnu trakta perforācija un asiņošana, kairinātu zarnu sindroms, pankreatīts [‡]	Retāk
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	ALAT paaugstināšanās, AsAT paaugstināšanās	Bieži
	hepatīts [‡]	Reti
	dzelte [‡] , aknu mazspēja [‡]	Reti [†]
Ādas un zemādas audu bojājumi	ekhimoze	Bieži
	sejas tūska, nieze, izsitumi, eritēma [‡] , nātrene [‡]	Retāk
	Stīvensa-Džonsona sindroms [‡] , toksiskā epidermas nekrolīze [‡] , zāļu izraisīti ādas izsitumi [‡]	Reti [†]
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	muskuļu krampji/spazmas, skeleta-muskuļu sāpes/stīvums	Retāk
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	proteinūrija, kreatinīna līmeņa paaugstināšanās serumā, nieru darbības traucējumi/ nieru mazspēja [‡] (skatīt 4.4. apakšpunktu).	Retāk
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	astēnija/nogurums, gripai līdzīgi simptomi	Bieži
	sāpes krūšu kurvī	Retāk
Izmeklējumi	paaugstināts urīnvielas daudzums asinīs, kreatīna fosfokināzes līmeņa paaugstināšanās, hiperkaliēmija, urīnskābes līmeņa paaugstināšanās	Retāk
	nātrija līmeņa pazemināšanās asinīs	Reti

* Biežums: noteikts katrai blakusparādībai pēc klīniskajos pētījumos novērotā: 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 ($< 1/10,000$).

[‡] Šīs blakusparādības tika novērotas pēcreģistrācijas novērojumos. Norādītais biežums aprēķināts, pamatojoties uz lielāko novēroto biežumu klīniskajos pētījumos, kuru dati apkopoti pēc indikācijas un reģistrētās devas

[†] Biezuma kategorija “reti” bija definēta atbilstoši pamatnostādnēm par zāļu aprakstu (ZA) (2. red., 2009. gada septembris), pamatojoties uz 95% ticamības intervāla aprēķināto augšējo robežu 0 gadījumiem un ņemot vērā ar etorikoksibu ārstēto pētāmo personu skaitu 3. fāzes datu apvienotā analīzē atbilstoši devai un indikācijai (n=15 470).

⁸ Paaugstināta jutība ietver sekojošus terminus - “alerģija”, “zāļu izraisīta alerģija”, “paaugstināta jutība pret zālēm”, “paaugstināta jutība”, “citādi neizskaidrojama paaugstināta jutība”, “paaugstinātas jutības reakcijas” un “nespecifiska alerģija”.

⁸ 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.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/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.

4.9. Pārdozēšana

Simptomi

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 drošuma profilam (piemēram, KZ trakta blakusparādības, kardiorenālās blakusparādības).

Rīcība pārdozēšanas gadījumā

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: M01AH05

Darbības mehānisms

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

Visos klīniskās farmakoloģijas pētījumos etorikoksibs 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 darbības 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 tās saistība ar brūču sadzīšanas procesu nav noskaidrota.

Klīniskā efektivitāte un drošums

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 nedēļas ilgos vairāku devu terapijas pētījumos visos 3 primārajos mērķa kritērijos etorikoksibs pa 60 mg uzrādīja būtiski labāku uzlabošanu kā 30 mg. Nav veikti 30 mg devas pētījumi pacientiem ar osteoartrītu rokas locītavās.

Pacientiem ar reimatoīdo artrītu (RA) etorikoksiba abas devas 60 mg un 90 mg vienu reizi dienā būtiski samazināja sāpes, iekaisumu un uzlaboja kustīgumu. Pētījumos, kuros tika vērtētas 60 mg un 90 mg devu lietošana, šī labvēlīgā iedarbība saglabājās visu 12 terapijas nedēļu laikā. 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 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 funkcionālītāti. Etorikoksiba klīniskais ieguvums tika novērots jau otrajā dienā pēc terapijas uzsākšanas un saglabājās visu 52 nedēļu ārstēšanas periodu. 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 nedēļas 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).

Klīniskajā pētījumā, kur tika vērtētas sāpes pēc zobu ekstrakcijas, 90 mg etorikoksiba tika lietots vienu reizi dienā trīs dienas. Pacientu apakšgrupā ar vidēji stiprām sāpēm sākumā, 90 mg etorikoksibam bija līdzīga pretsāpju iedarbība kā 600 mg ibuprofēnam (16,11 vs. 16,39; $p=0,722$) un pārāka iedarbība kā 600 mg/60 mg acetaminofēnam/kodeīnam (11,00; $p<0,001$) un placebo (6,84; $p=0,001$), kas tika mērīta kā kopējā sāpju samazināšanās pirmo 6 stundu laikā atbilstoši TOPAR6. Pacientu skaits procentos, kuri ziņoja par ārpuskārtas zāļu lietošanu pirmās 24 stundas pēc pētījuma zāļu lietošanas bija 40,8% ar 90 mg etorikoksiba, 25,5% ar 600 mg ibuprofēna Q6h un 46,7% ar 600 mg/60 mg acetaminofēna/kodeīna Q6h, salīdzinot ar 76,2% placebo grupā. Šajā pētījumā 90 mg etorikoksiba mediānais iedarbības sākums (jūtama sāpju mazināšanās) bija 28 minūtes pēc devas lietošanas.

Drošums

MEDAL (Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term) pētījumu programma

MEDAL programma bija prospektīva dizaina kardiovaskulārās (KV) drošuma 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 mērķa kritēriju noskaidrot KV iznākumu 17 804 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 mēneši, 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, mediāni 24 mēnešus).

Apvienotajā MEDAL programmā 34701 pacients ar OA un RA tika ārstēts vidēji 17,9 mēnešus (maksimāli 42,3 mēnešus, mediāni 16,3 mēnešus), un aptuveni 12800 pacienti ārstēšanu saņēma vairāk nekā

24 mēnešus. Programmā iesaistītajiem pacientiem pētījumu sākumā bija plašs kardiovaskulāro un kuņģa un zarnu trakta riska faktoru spektrs. Tika izslēgti pacienti ar nesen notikušu miokarda infarktu, koronāro artēriju šuntēšanu vai perkutāno koronāro operāciju iepriekšējo 6 mēnešu laikā. Pētījumu laikā bija atļauts lietot gastroprotektīvos līdzekļus un mazas aspiķīna devas.

Kopējie dati par drošumu

Nozīmīgas atšķirības etorikoksiba un diklofenaka trombotisko kardiovaskulāro blakusparādību skaita ziņā netika novērotas. Kardiorenālas 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.

Kardiovaskulārā drošuma dati

Konstatētais nopietno trombotisko kardiovaskulāro blakusparādību skaits (kas sastāvēja no sirds, cerebrovaskulārajām un perifēro asinsvadu blakusparādībām) 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.

2. 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 blakusparādības			
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 cerebrovaskulārās blakusparādības			
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 blakusparādības			
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 blakusparādības 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 blakusparādības

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. Sastūrējuma 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). Sastūrējuma 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 tūsku 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% tūskas dēļ un līdz 1,1% sastūrējuma 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 drošumu attiecībā uz kuņģa un zarnu traktu:

Kopumā augšējā KZ trakta parādības ietvēra perforācijas, čūlas un asiņošanas. Kopumā augšējā KZ trakta parādību, ko uzskatīja par komplikētām, apakšgrupa ietvēra perforācijas, obstrukcijas un komplikētas asiņošanas; augšējā KZ trakta parādību, ko neuzskatīja par komplikētām, apakšgrupa ietvēra 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 komplikētās, gan vienkāršas) nozīmīgas atšķirības etorikoksiba un diklofenaka grupās nenovēroja. Pacientiem, kuri vienlaikus lietoja mazas aspirīna devas (aptuveni 33% pacientu), etorikoksiba pārākums attiecībā uz augšējā KZ trakta blakusparādībām, salīdzinot ar diklofenaku, nebija statistiski nozīmīgs.

Apstiprināto komplikēto un vienkāršo augšējā KZ trakta daļas klīnisko blakusparādību (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; 1,10), 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 blakusparādību (tievās vai resnās zarnas perforācija, obstrukcija vai asiņošana (POA)) skaits etorikoksiba un diklofenaka grupā būtiski neatšķīrās.

MEDAL programmas rezultāti par drošumu 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 drošumu attiecībā uz trombotiskām kardiovaskulārām blakusparādībām

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 notikumu skaita ziņā pacientiem, kuri lietoja etorikoksibu ≥ 60 mg, placebo 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. 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 drošumu attiecībā uz kuņģa un zarnu traktu

Divos 12 nedēļu ilgos dubultmaskētos endoskopijas pētījumos kuņģa-zarnu trakta čūlu kumulatīvā biežuma 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 kumulatīvā biežuma rādītājs bija augstāks etorikoksiba grupā, salīdzinot ar placebo.

Nieru darbības 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 ekskrēciju, asinsspiedienu un citiem nieru funkcionālajiem rādītājiem 60 līdz 85 gadus veciem pacientiem ar diētu 200 mEq nātrija dienā. Etorikoksibam, celekoksibam un naproksēnam bija līdzīga ietekme uz nātrija urīna ekskrēciju 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

Uzsūkšanās

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. Klīniskajos pētījumos etorikoksibu nozīmēja neatkarīgi no ēdienreizēm.

Izkliede

Koncentrācijas diapazonā 0,05 līdz $5 \mu\text{g/ml}$ aptuveni 92 % etorikoksiba saistās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām. Cilvēkam līdzsvara koncentrācijas izklijes tilpums (V_{dss}) ir aptuveni 120 l. Etorikoksibs šķērso placentāro barjeru žurkām un trušiem, kā arī hematoencefālo barjeru žurkām.

Biotransformācija

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 klīrenss pēc intravenozas 25 mg devas ir aptuveni 50 ml/min.

Īpašas populācijas

Gados vecāki cilvēki: farmakokinētika gados vecākiem pacientiem (65 gadu veciem un vecākiem) ir līdzīga jaunu cilvēku farmakokinētikai.

Dzimums: etorikoksiba farmakokinētika vīriešiem un sievietēm ir līdzīga.

Aknu darbības traucējumi: pacientiem ar viegliem aknu funkciju traucējumiem (5-6 punkti pēc Child-Pugh skalas), kuriem ordinēja etorikoksibu 60 mg vienreiz dienā, bija vidēji par 16% augstāks AUC nekā veseliem brīvprātīgajiem, kuri saņēma tādu pašu kursu. Pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (7-9 punkti pēc Child-Pugh skalas), kuriem ordinēja etorikoksibu 60 mg katru otro dienu, bija līdzīgs AUC kā veseliem 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 darbības traucējumiem (≥ 10 punkti pēc Child-Pugh skalas). (Skatīt 4.2. un 4.3. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi: vienas 120 mg etorikoksiba devas farmakokinētika pacientiem ar vidēji smagu vai smagu nieru mazspēju un dializējamiem pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā

ievērojami neatšķirās no farmakokinētikas veseliem brīvprātīgajiem. Hemodialīzei bijaniecīga nozīme eliminācijā (dialīzes klīrenss aptuveni 50 ml/min). (Skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskie pacienti: etorikoksiba farmakokinētika pediatriskiem pacientiem (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 pieaugušu cilvēku, kuri lieto 90 mg etorikoksiba vienreiz dienā, farmakokinētikai. Etorikoksiba drošums un efektivitāte bērniem nav noteikta (skatīt 4.2. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Preklīniskajos standartpētījumos etorikoksibs neuzrādīja genotoksisku ietekmi. Etorikoksibs nebija kancerogēns pelēm. Žurkām, ievadot devu, kas 2 reizes pārsniedza dienas devu cilvēkiem [90mg], pie sistēmātiskas aptuveni divus gadus ilgas ikdienas iedarbības, attīstījās hepatocelulāras un vairogdziedzerā folikulāro šūnu adenomas. Hepatocelulārās un vairogdziedzerā folikulāro šūnu adenomas ir sugu specifiskas aknu CYP enzīmu indukcijas sekas žurkām. Etorikoksibs neuzrādīja spēju izsaukt aknu CYP3A 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]). Trušiem tika novērota ar ārstēšanu saistītu sirds-asinsvadu anomāliju skaita palielināšanās, lietojot devas, kas mazākas 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 4.3. un 4.6. apakšpunktu).

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

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:

Mikrokristāliskā celuloze

Kalcija hidroģēnfosfāts

Kroskarmelozes nātrijs sāls

Nātrijs stearilfumarāts

Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds

Tabletes apvalks:

Polivinilspirts

Titāna dioksīds (E171)

Makrogols 3000

Talks

Bericox 60 mg tabletes satur arī dzelteno dzelzs oksīdu E172.

Bericox 90 mg un 120 mg tabletes satur arī sarkano dzelzs oksīdu 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

Bericox 30 mg apvalkotās tabletes

Blisteris (OPA/Al/PVH, Al folija): 7, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 98 vai 100 apvalkotās tabletes kastītē.

Bericox 60 mg apvalkotās tabletes

Blisteris (OPA/Al/PVH, Al folija): 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98 vai 100 apvalkotās tabletes kastītē.

Bericox 90 mg apvalkotās tabletes

Blisteris (OPA/Al/PVH, Al folija): 5, 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98 vai 100 apvalkotās tabletes kastītē.

Bericox 120 mg apvalkotās tabletes

Blisteris (OPA/Al/PVH, Al folija): 5, 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98 vai 100 apvalkotās tabletes kastītē.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

KRKA, d.d. Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovēnija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

16-0210

16-0211

16-0212

16-0213

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2016. gada 22. novembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2022. gada 14. janvāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

02/2024

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Zāļu valsts aģentūras (www.zva.gov.lv) tīmekļa vietnē.