

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Remberix 60 mg apvalkotās tabletes
Remberix 90 mg apvalkotās tabletes
Remberix 120 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 60 mg etorikoksiba (*Etoricoxibum*).
Katra apvalkotā tablete satur 90 mg etorikoksiba (*Etoricoxibum*).
Katra apvalkotā tablete satur 120 mg etorikoksiba (*Etoricoxibum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību: nātrijs (mazāk par 1 mmol (23 mg) katrā tabletē).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotās tabletes.

60 mg tabletes: tumši zaļas, ābola formas, abpusēji izliektas apvalkotas tabletes ar iespaidumu „60” vienā pusē un gludu otru pusi; izmērs: 7,1 x 7,3 mm ± 7,5 %.

90 mg tabletes: baltas, ābola formas, abpusēji izliektas apvalkotas tabletes ar iespaidumu „90” vienā pusē un gludu otru pusi; izmērs: 8,1 x 8,3 mm ± 7,5 %.

120 mg tabletes: gaiši zaļas, ābola formas, abpusēji izliektas apvalkotas tabletes ar iespaidumu „120” vienā pusē un gludu otru pusi; izmērs: 8,9 x 9,2 mm ± 7,5 %.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

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

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

Lēmums par selektīva COX-2 inhibitora 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 ilgumam, 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 vienu reizi dienā. Dažiem pacientiem, kuriem simptomi netiek pietiekami novērsti, efektivitāti var palielināt, paaugstinot devu līdz 60 mg vienu reizi 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 vienu reizi dienā. Kad pacients ir klīniski stabilizēts, devu varētu būt lietderīgi samazināt līdz 60 mg vienu reizi dienā. Ja devas palielināšana terapeitisko efektu nedod, jāapsver citas terapijas iespējas.

Ankilozējošais spondilīts

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

Akūtu sāpju gadījumi

Akūtu sāpju gadījumā etorikoksibu drīkst lietot tikai akūtā simptomātiskā periodā.

Akūts podagras artrīts

Ieteicamā deva ir 120 mg vienu reizi dienā. Klīniskos pētījumos akūta podagras artrīta gadījumā etorikoksibs tika lietots 8 dienas.

Sāpes pēc zobu ekstrakcijas

Ieteicamā deva ir 90 mg vienu reizi dienā, terapija nedrīkst būt ilgāka par 3 dienām. Dažiem pacientiem pēc ķirurģiskās procedūras šo trīs dienu laikā papildus etorikoksiba terapijai varētu būt nepieciešama cita analgēzija.

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 citām 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 vienu reizi 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.

Klīniskā pieredze ir ierobežota, īpaši 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

Remberix jālieto iekšķīgi un to drīkst lietot neatkarīgi no ēdienreizēm. Ja Remberix lieto atsevišķi, nevis kopā ar uzturu, 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 aktīva kuņģa-zarnu trakta (KZT) asiņošana.
- Pacientiem, kuriem pēc acetilsalicilskābes vai NPL, tai skaitā COX-2 (ciklooksigenāzes-2) inhibitoru lietošanas ir bijušas bronhu spazmas, akūts rinīts, deguna polipi, angioedēma, nātrene vai alerģiska tipa reakcijas.
- Grūtniecības un barošanas ar krūti periods (skatīt 4.6. un 5.3. apakšpunktu).
- Smagi aknu darbības traucējumi (albumīns serumā < 25 g/l vai *Child-Pugh* rādītājs ≥ 10).
- Aprēķinātais renālais kreatinīna klīrenss < 30 ml/min.
- Bērniem un pusaudžiem līdz 16 gadu vecumam.
- Zarnu iekaisīga slimība.
- Sastrēguma sirds mazspēja (NYHA II-IV).
- Pacientiem ar hipertensiju, kuriem asinsspiediens pastāvīgi ir paaugstināts virs 140/90 mmHg un to nevar pienācīgi kontrolēt.
- Diagnosticēta sirds išēmiskā slimība, perifēro artēriju slimība un/vai cerebrovaskulārā slimība.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā*Ietekme uz kuņģa un zarnu traktu*

Ar etorikoksibu ārstētiem pacientiem novēroja komplikācijas kuņģa un zarnu trakta augšējā daļā [perforācijas, čūlas vai asiņošanu], dažos gadījumos tās bija letālas.

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

Ja vienlaicīgi ar etorikoksibu tiek lietota acetilsalicilskābe (pat mazās devās), ir kuņģa un zarnu trakta

nevēlamo blakusparādību (kuņģa un zarnu trakta čūla vai citas kuņģa un zarnu trakta komplikācijas) risks ir palielināts vēl vairāk. Ilgtermiņa klīniskajos pētījumos, salīdzinot selektīvos COX-2 inhibitorus kombinācijā ar acetilsalicilskābi ar NPL un acetilsalicilskābes kombināciju, nav konstatētas būtiskas drošuma atšķirības 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 (īpaši miokarda infarkta (MI) un insulta) risku. Tā kā etorikoksiba kardiovaskulārais risks var palielināties, pieaugot devai un iedarbības ilgumam, terapijas laikam jābūt pēc iespējas īsākam un jālieto mazākā efektīvā deva. Pacientiem, īpaši osteoartrīta slimniekiem 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 (piemēram, hipertensija, hiperlipidēmija, cukura diabēts, smēķēšana) etorikoksibu drīkst 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 lietošanu nedrīkst pārtraukt (skatīt iepriekš 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

Iedarbība uz nierēm

Nieru prostaglandīniem var būt kompensējoša nozīme nieru perfūzijas uzturēšanā, tādēļ gadījumos, kad nieru perfūzija ir traucēta, etorikoksiba lietošana var samazināt 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 lietojot citas zāles, 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 atbildes reakcijas atkarību no etorikoksiba devas 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 lielās devās biežāk var izraisīt hipertensiju un tā var būt smagāka, salīdzinot ar dažiem citiem NPL un selektīvajiem COX-2 inhibitoriem. Tādēļ pirms ārstēšanas ar etorikoksibu uzsākšanas hipertensijai ir jābūt kontrolētai (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

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

Pacienti ar simptomiem un/vai pazīmēm, kas liecina par aknu darbības 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 funkciju pasliktināšanos, tad attiecīgi jārīkojas un jāapsver iespēja pārtraukt etorikoksiba terapiju. Jāveic attiecīga medicīniska novērošana, ja etorikoksibu lieto gados vecākiem pacientiem un pacientiem ar nieru, aknu vai sirds darbības traucējumiem.

Jāievēro piesardzība, kad 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 toksisku epidermas nekrolīzi, dažas no kurām ir 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 lieto 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 lieto 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).

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*) palielināšanos par apmēram 13 %, tādēļ pacientiem, kuri lieto perorālos antikoagulantus, uzsākot ārstēšanu ar etorikoksibu, īpaši pirmajās dienās, vai mainot etorikoksiba devas, jākontrolē protrombīna laika rādītāji (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Diurētiskie līdzekļi, AKE inhibitori un angiotensīna II antagonisti: NPL var samazināt diurētisko līdzekļu un citu antihipertensīvo līdzekļu iedarbību. Dažiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (piemēram, dehidratētiem pacientiem vai gados vecākiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem) vienlaicīga AKE inhibitoru vai angiotensīna 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 angiotensīna 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: veseliem cilvēkiem līdzsvara koncentrācijā etorikoksiba deva 120 mg vienu reizi dienā neietekmē acetilsalicilskābes (81 mg vienu reizi dienā) antiagreganta iedarbību. Etorikoksibu var lietot kopā ar acetilsalicilskābes devām, kuras lieto kardiovaskulāro slimību profilaksei (ar acetilsalicilskābi mazā devā). Tomēr vienlaicīga mazu acetilsalicilskābes devu un etorikoksiba lietošana var palielināt KZT čūlu gadījumu skaitu vai citu komplikāciju risku, salīdzinot ar tikai etorikoksiba lietošanu. Etorikoksibu nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar lielākām acetilsalicilskābes devām nekā nepieciešams kardiovaskulāro slimību profilaksei vai ar citiem NPL (skatīt 5.1. un 4.4. apakšpunktu).

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

Farmakokinētiskā mijiedarbība

Etorikoksiba ietekme uz citu zāļu farmakokinētiku

Litījs: NPL samazina litija izvadīšanu caur nierēm un tādējādi paaugstina litija līmeni plazmā. Ja nepieciešams, uzsākot zāļu vienlaicīgu lietošanu un pārtraucot lietot NPL, rūpīgi jākontrolē litija koncentrācija asinīs un jāpielāgo litija deva.

Metotreksāts: divos pētījumos tika pētīta etorikoksiba iedarbība, lietojot 60, 90 vai 120 mg vienu reizi dienā septiņas dienas pacientiem, kuri reimatoīdā artrīta ārstēšanai vienu reizi nedēļā saņem 7,5-20 mg metotreksāta. Etorikoksibs 60 mg un 90 mg devā neietekmēja metotreksāta koncentrāciju plazmā 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 etorikoksibs tiek lietots vienlaicīgi ar metotreksātu, ieteicams atbilstoši 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 0,5-1 mg noretindrona, EE līdzsvara koncentrācijas AUC_{0-24h} palielinājās par 37 %. Lietojot 120 mg etorikoksiba un tādus pašus perorālos kontracepcijas līdzekļus vai nu vienlaicīgi vai ar 12 stundu starplaiku, EE līdzsvara koncentrācijas AUC_{0-24h} palielinājās par 50-60 %. EE koncentrācijas pieaugums jāņem vērā, ja izvēlas perorālo kontracepcijas līdzekli, ko lieto vienlaicīgi ar etorikoksibu. Pastiprināta EE iedarbība var palielināt ar perorālo kontracepcijas līdzekļu lietošanu saistītu blakusparādību sastopamības biežumu (piemēram, venozas trombembolijas gadījumus riska grupas sievietēm).

Hormonālā aizstājterapija (HAT): 28 dienas lietojot etorikoksibu pa 120 mg vienlaicīgi ar hormonālās aizstājterapijas līdzekļiem, kas satur konjugētos estrogēnus (0,625 mg PREMARINTM), palielinājās līdzsvara koncentrācijas AUC_{0-24h} nekonjugētajam estronam (41 %), ekvilīnam (76 %) un 17-β-estradiolam (22 %). Etorikoksiba ilgstošai lietošanai ieteikto devu (30, 60 un 90 mg) ietekme nav pētīta. Etorikoksiba 120 mg ietekme uz AUC_{0-24h} šīm PREMARIN estrogēnu sastāvdaļām bija uz pusi mazāka kā tikai ar PREMARIN novērotā, un deva tika palielināta no 0,625 līdz 1,25 mg. Šīs palielināšanās klīniskā nozīme nav zināma, un lielāku PREMARIN devu lietošana kombinācijā ar etorikoksibu nav pētīta. Izvēloties pēcmenopauzes hormonterapiju, ko lieto kopā ar etorikoksibu, jāņem vērā estrogēnu koncentrācijas pieaugums, 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, lietojot 120 mg etorikoksiba vienu reizi dienā 10 dienas, tas neietekmēja digoksīna līdzsvara stāvokļa AUC_{0-24h} un 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 lieto etorikoksibu un digoksīnu.

Etorikoksiba iedarbība uz zālēm, ko metabolizē sulfotransferāzes

Etorikoksibs ir cilvēka sulfotransferāzes aktivitātes, īpaši SULT1E1, inhibitors un to pierāda etinilestradiola koncentrācijas paaugstināšanās serumā. Tā kā pašlaik zināšanas par vairāku sulfotransferāžu iedarbību nav pietiekamas, un to iedarbības uz daudzām zālēm klīniskā nozīme joprojām tiek vērtēta, jāievēro piesardzība, ja etorikoksibu lieto vienlaicīgi ar citām zālēm, kuras galvenokārt metabolizē cilvēka sulfotransferāzes (piemēram, iekšķīgi lietots salbutamols un minoksidils).

Etorikoksiba iedarbība uz zālēm, ko metabolizē CYP izoenzīmi

Pamatojoties uz *in vitro* pētījumiem, nav sagaidāms, ka etorikoksibs inhibēs citohromus P450 (CYP), 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 vai 3A4. Pētījumā, lietojot 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 liecina, 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 60 mg devas farmakokinētiku (AUC palielinās par 43 %).

Vorikonazols un mikonazols: etorikoksiba lietošana kopā ar iekšķīgi lietojamu vorikonazolu vai mutes dobumā lokāli lietojamu mikonazolu gelu, spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem, izraisīja nelielu etorikoksiba iedarbības pieaugumu, taču, pamatojoties uz publicētiem datiem, tas nav uzskatāms par klīniski nozīmīgu.

Rifampicīns: vienlaicīgi lietojot etorikoksibu ar rifampicīnu, spēcīgu CYP enzīmu induktoru, par 65 % pazeminās etorikoksiba koncentrācija plazmā. Ja etorikoksibu lieto vienlaicīgi ar rifampicīnu, šīs mijiedarbības rezultātā var atkārtoti rasties slimības simptomi. Lai gan šī informācija var liecināt par etorikoksiba devas palielināšanas nepieciešamību, lielāku nekā norādīts katrai indikācijai etorikoksiba devu lietošana kopā ar rifampicīnu nav pētīta un tādēļ nav ieteicama (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Antacīdie līdzekļi: antacīdie līdzekļi etorikoksiba farmakokinētiku klīniski nozīmīgi neietekmē.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Klīniskie dati par etorikoksiba ietekmi uz grūtniecību nav pieejami. 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 kontraindicēts (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 rodas reibonis, vertigo vai miegainība, jāizvairās vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības*Drošuma profila kopsavilkums*

Klīniskajos pētījumos etorikoksiba drošums tika novērtēts 9295 pacientiem, tai skaitā 6757 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.

Akūta podagras artrīta klīniskajā pētījumā pacienti tika ārstēti ar 120 mg etorikoksiba vienu reizi dienā astoņas dienas. Šajā pētījumā novēroto blakusparādību profils kopumā bija līdzīgs kombinētajos OA, RA un hronisku muguras lejasdaļas sāpju pētījumos novērotajam.

Kardiovaskulārā drošuma rezultātu programmas ietvaros tika vērtēti trīs kontrolētos klīniskajos pētījumos ar aktīvu salīdzinošo vielu iegūtos rezultātus, 17 412 pacientiem ar OA vai RA, vidēji aptuveni 18 mēnešus lietojot etorikoksibu (60 mg vai 90 mg). Drošuma dati un izvērstāks programmas apraksts ir sniegts 5.1. apakšpunktā.

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

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Par turpmāk minētajām nevēlamajām blakusparādībām klīniskajos pētījumos pacientiem ar OA, AR, hroniskām sāpēm muguras lejasdaļā vai ankilozējošo spondilītu, kuri līdz 12 nedēļām ilgi tika ārstēti ar 30 mg, 60 mg vai 90 mg etorikoksiba, līdz 3,5 gados ilgos MEDAL programmas pētījumos, līdz 7 dienām ilgos islaicīgos akūtu sāpju pētījumos tika ziņots biežāk nekā placebo lietošanas gadījumā vai arī tās tika novērotas pēcreģistrācijas uzraudzības laikā (skatīt 1. tabulu).

1. tabula

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamās blakusparādības	Biežums*
<i>Infekcijas un infestācijas</i>	Alveolārs osteīts	Bieži
	Gastroenterīts, augšējo elpceļu infekcija, urīnceļu infekcija	Retāk

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Anēmija (galvenokārt saistīta ar kuņģa- zarnu trakta asiņošanu), leikopēnija, trombocitopēnija	Retāk
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstināta jutība [†] β	Retāk
	Angioedēma/anafilaktiskas/anafilaktoīdas reakcijas, ieskaitot šoku [†]	Reti
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Tūska/šķidruma aizture	Bieži
	Apetītes palielināšanās vai samazināšanās, ķermeņa masas pieaugums	Retāk
Psihiskie traucējumi	Trauksme, depresija, pazeminātas garīgās spējas, halucinācijas [†]	Retāk
	Apjukums [†] , nemiers [†]	Reti
Nervu sistēmas traucējumi	Reibonis, galvassāpes	Bieži
	Garšas sajūtas traucējumi, bezmiegs, parestēzija/hipestēzija, miegainība	Retāk
Acu bojājumi	Neskaidra redze, konjunktivīts	Retāk
Ausu un labirinta bojājumi	Troksnis ausīs, <i>vertigo</i>	Retāk
Sirds funkcijas traucējumi	Sirdsklauves, aritmija [†]	Bieži
	Priekškambaru fibrilācija, tahikardija [†] , sastrēguma sirds mazspēja, nespecifiskas izmaiņas EKG, stenokardija [†] , miokarda infarkts [§]	Retāk
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hipertensija	Bieži
	Pietvīkums, cerebrovaskulārs notikums [§] , transitoriska išēmiska lēkme, hipertensīvā krīze [†] , vaskulīts ^{†¶}	Retāk
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Bronhu spazmas [†]	Bieži
	Klepus, aizdusa, deguna asiņošana	Retāk
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Sāpes vēderā	Ļoti bieži
	Aizcietējums, meteorisms, gastrīts, grēmas/skābes atvilkis, caureja, dispepsija/diskomforta sajūta epigastrijā, slikta dūša, vemšana, barības vada iekaisums, čūla mutes dobumā	Bieži
	Vēdera uzpūšanās, zarnu peristaltikas izmaiņas, sausa mute, kuņģa un divpadsmitpirkstu zarnas čūla, peptiskā čūla, tai skaitā perforācija un asiņošana, kairinātas zarnas sindroms, pankreatīts [†]	Retāk
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	AlAT līmeņa paaugstināšanās, AsAT līmeņa paaugstināšanās	Bieži
	Hepatīts [†]	Reti
	Aknu mazspēja [†] , dzelte [†]	Reti [†]
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ekhimoze	Bieži
	Sejas tūska, nieze, izsitumi, eritēma [†] , nātrene [†]	Retāk
	Stīvensa-Džonsona sindroms [†] , toksiskā epidermas nekrolīze [†] , zāļu izraisīti fiksēti 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 bojājums/nieru mazspēja [‡] (skatīt 4.4. apakšpunktu).	Retāk
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Astēnija/nogurums, gripai līdzīga slimība	Bieži
	Sāpes krūtīs	Retāk
Izmeklējumi	Paaugstināts atlieku slāpekļa daudzums asinīs, kreatīna fosfokināzes līmeņa paaugstināšanās, hiperkaliēmija, urīnskābes līmeņa paaugstināšanās	Retāk
	Nātrija līmeņa pazemināšanās asinīs	Reti
*Biežums: noteikts katrai blakusparādībai pēc klīniskos pētījumos novērotās sastopamības biežuma: 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 ($< 1/10\,000$). [‡]Šī nevēlamā blakusparādība tika novērota pēcreģistrācijas uzraudzības laikā. Tās ziņotais biežums ir aprēķināts, pamatojoties uz lielāko biežumu, kas konstatēts klīnisko pētījumu datos, kas apkopoti atbilstoši indikācijai un reģistrētajai devai. [†] Biežuma 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). ^β Paaugstināta jutība ietver šādus terminus - “alerģija”, “alerģija pret zālēm”, “paaugstināta jutība pret zālēm”, “paaugstināta jutība”, “citādi neizskaidrojama paaugstināta jutība”, “paaugstinātas jutības reakcija” un “nespecifiska alerģija”. [§]Kā liecina ilgstošu ar placebo un ar aktīvu līdzekli kontrolētu klīnisko pētījumu datu analīze, selektīvo COX-2 inhibitoru lietošana bija saistīta ar paaugstinātu nopietnu arteriālo trombozi, tai skaitā miokarda infarkta un insulta risku. Ņemot vērā esošos datus (retāk) ir maz ticams, ka šādu gadījumu absolūtā riska pieaugums pārsniegs 1 % gadā.		

Ir ziņots par šādām nopietnām nevēlamām blakusparādībām, lietojot 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 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.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskajos pētījumos vienreizējas līdz 500 mg lielas etorikoksiba reizes devas lietošana un vairākkārtēju līdz 150 mg lielu dienas devu lietošana 21 dienu neizraisīja nozīmīgu toksicitāti. Ir ziņots par etorikoksiba akūtas pārdozēšanas gadījumiem, lai gan vairumā gadījumu nav ziņots par nevēlamām blakusparādībām. Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības atbilda etorikoksiba drošumam profilam (piemēram, kuņģa-zarnu trakta blakusparādības, kardiorenālas blakusparādības).

Pārdozēšanas gadījumā iesaka veikt parastos atbalsta pasākumus, piemēram, izvadīt neabsorbēto vielu no kuņģa-zarnu trakta, veikt klīnisku kontroli 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*, ATK kods: M01AH05.

Darbības mehānisms

Klīnisko devu diapazonā etorikoksibs ir iekšķīgi lietojams, selektīvs ciklooksigenāzes-2 (COX-2) inhibitors.

Visos klīniskās farmakoloģijas pētījumos etorikoksibs izraisīja no devas atkarīgu COX-2 inhibīciju bez COX-1 inhibīcijas devās līdz 150 mg dienā. Etorikoksibs neinhibē prostaglandīnu sintēzi kuņģī 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 iekaisumu veicinošie stimuli. Tiek uzskatīts, ka *COX-2* izoforma ir primāri atbildīga par sāpju, iekaisuma un drudža prostanoīdo mediatoru sintēzi. *COX-2* izoforma ir arī iesaistīta ovulācijas, implantēšanās un *ductus arteriosus* slēgšanās procesos, nieru darbības regulācijā, centrālās nervu sistēmas darbībā (drudža izraisīšana, sāpju uztvere un izzīņas funkcija). Tā var ietekmēt arī čūlu sadzīšanu. *COX-2* izoforma 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) 60 mg etorikoksiba 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). Devas noteikšanas pētījumā tika pierādīts, ka 60 mg etorikoksiba 6 nedēļas ilgas terapijas laikā nodrošina nozīmīgi lielāku visu 3 primāro mērķa kritēriju uzlabojumu nekā 30 mg deva. 30 mg devas pētījumi pacientiem ar plaukstu osteoartrītu nav veikti.

Pacientiem ar reimatoīdo artrītu (RA) abas etorikoksiba devas – 60 mg un 90 mg vienu reizi dienā, būtiski samazināja sāpes, iekaisumu un uzlaboja kustīgumu. Pētījumā, kurā tika vērtēta 60 mg deva salīdzinājumā ar 90 mg devu, šī labvēlīgā iedarbība saglabājās visu 12 terapijas nedēļu laikā. Pētījumā, kurā tika salīdzināta 60 mg un 90 mg deva, abas etorikoksiba 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 vispārējā sāpju novērtējuma (*Patient Global Assessment of Pain*) skalā (0-100 mm vizuālā analogā skalā) ar vidējo uzlabojumu - 2,71 mm (95 % TI: -4,98 mm, -0,45 mm).

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

Pacientiem ar ankilozejošo spondilītu etorikoksibs pa 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, kurā tika salīdzināta 60 mg un 90 mg deva, etorikoksibam pa 60 mg dienā un 90 mg dienā tika pierādīta līdzīga efektivitāte kā naproksēnam pa 1000 mg dienā. Starp pacientiem ar neatbilstošu atbildes reakciju uz 60 mg dienas devu lietošanu 6 nedēļas ilgi, 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 lietoti vienu reizi dienā līdz trim dienām ilgi. Pacientu apakšgrupā ar vidēji stiprām sāpēm sākotnēji etorikoksiba 90 mg devai bija līdzīga pretsāpju iedarbība kā ibuprofēna 600 mg devai (16,11 salīdzinājumā ar 16,39; $p = 0,722$) un pārāka iedarbība kā acetaminofēna/kodeīna 600 mg/60 mg devai (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. Tādu pacientu īpatsvars, kuri ziņoja par ārpuskārtas zāļu lietošanu pirmo 24 stundu laikā pēc pētījuma zāļu lietošanas, bija 40,8 %, lietojot etorikoksiba 90 mg devu, 25,5 %, lietojot 600 mg ibuprofēna ik pēc 6 h, un 46,7 %, lietojot 600 mg/60 mg acetaminofēna/kodeīna ik pēc 6 h, salīdzinājumā ar 76,2 % placebo grupā. Šajā pētījumā etorikoksiba 90 mg devas iedarbības sākuma (jūtama sāpju atvieglojuma) mediāna bija 28 minūtes pēc devas lietošanas.

Drošums

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

MEDAL programma bija prospektīva plānojuma kardiovaskulārā (KV) drošuma rezultātu programma, kas apvienoja datus no trim randomizētiem, dubultmaskētiem, ar aktīvu salīdzinājuma līdzekli kontrolētiem pētījumiem - MEDAL pētījuma, EDGE II un EDGE.

MEDAL pētījums bija pētījums ar mērķi 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, mediāna 21,3 mēneši). Šajā plašajā pētījumā tika reģistrēti tikai nopietni nevēlami notikumi un zāļu lietošanas pārtraukšanas gadījumi nevēlamu blakusparādību dēļ.

Pētījumos EDGE un EDGE II tika salīdzināta etorikoksiba un diklofenaka panesamību kuņģa-zarnu traktā. Pētījumā EDGE bija iesaistīti 7111 OA pacienti, kurus ārstēja ar 90 mg etorikoksiba dienā (1,5 reizes pārsniedz rekomendēto devu OA gadījumā) vai 150 mg diklofenaka dienā vidēji 9,1 mēnešus (maksimāli 16,6 mēneši, mediāna 11,4 mēneši). Pētījumā EDGE II bija iesaistīti 4086 RA pacienti, kurus ārstēja ar 90 mg etorikoksiba dienā vai 150 mg diklofenaka dienā vidēji 19,2 mēnešus (maksimāli 33,1 mēnešus, mediāna 24 mēneši).

Apvienotajā MEDAL programmā 34 701 pacients ar OA un RA tika ārstēts vidēji 17,9 mēnešus (maksimāli 42,3 mēnešus, mediāna 16,3 mēneši), un aptuveni 12 800 pacienti ārstēšanu saņēma vairāk nekā 24 mēnešus. Programmā iesaistītajiem pacientiem pētījumu sākumā bija plašs kardiovaskulāro un kuņģa-zarnu trakta riska faktoru spektrs. Tika izslēgti pacienti ar nesen notikušu miokarda infarktu, koronāro artēriju šuntēšanu vai perkutānu koronāru intervenci iepriekšējo 6 mēnešu laikā. Pētījumu laikā bija atļauts lietot gastroprotektīvus līdzekļus un mazas aspiřina devas.

Kopējie dati par drošumu

Nozīmīgas atšķirības etorikoksiba un diklofenaka trombotisko kardiovaskulāro blakusparādību skaita ziņā netika novērotas. Kardioresnālas nevēlamās blakusparādības etorikoksiba grupā tika novērotas biežāk kā diklofenaka grupā, un šī iedarbība bija atkarīga no devas (konkrētos rezultātus skatīt turpmāk). Ar kuņģa-

zarnu traktu un aknām saistītas nevēlamās blakusparādības diklofenaka grupā tika novērotas daudz biežāk nekā etorikoksiba grupā. EDGE un EDGE II novērotās blakusparādības un par nopietnām uzskatītās blakusparādības vai blakusparādības, kā rezultātā tika pārtraukta dalība MEDAL pētījumā, etorikoksiba grupā novēroja biežāk nekā diklofenaka grupā.

Kardiovaskulārā drošuma dati

Konstatētais nopietno trombotisko kardiovaskulāro blakusparādību skaits (kas ietvēra ar sirdi saistītus, cerebrovaskulārus un ar perifēriem asinsvadiem saistītus notikumus) etorikoksiba un diklofenaka grupā bija līdzīgs, un dati ir apkopoti tabulā turpmāk. Nebija statistiski ticamas atšķirības trombotisko notikumu skaita ziņā etorikoksibam un diklofenakam visās analizētajās apakšgrupās, ieskaitot pacientus, kuriem pētījuma sākumā bija dažādi kardiovaskulārā riska faktori. Apskatot atsevišķi, apstiprinātu trombotisku kardiovaskulāro nopietnu blakusparādību relatīvais risks 60 mg vai 90 mg etorikoksiba un 150 mg diklofenaka bija līdzīgs.

2. tabula. Apstiprinātu trombotisko KV notikumu rādītājs (apvienotā MEDAL programma)			
	Etorikoksibs (N = 16 819) 25 836 pacientgadi	Diklofenaks (N = 16 483) 24 766 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)
† Notikumu skaits uz 100 pacientgadiem; TI= ticamības intervāls N - kopējais protokola populācijā iesaistīto pacientu skaits			
Atbilstoši protokolam: visi notikumi pētījuma terapijas laikā vai 14 dienu laikā pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas (izslēgti: pacienti, kuri lietoja < 75 % no pētījuma zālēm vai lietoja ne-pētījuma NPL > 10 % no pētījuma laika).			
Uzsākta ārstēšana: visi apstiprinātie notikumi līdz pat pētījuma beigām (ieskaitot pacientus, kuri, iespējams, tika pakļauti ne-pētījuma terapijai pēc pētījuma terapijas pabeigšanas). Kopējais randomizēto pacientu skaits n = 17 412 etorikoksiba un 17 289 diklofenaka grupā.			

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

Kardiorenālas blakusparādības

Aptuveni 50 % MEDAL pētījumā iesaistīto pacientu pētījuma sākumā anamnēzē bija hipertensija.

Salīdzinot ar diklofenaku, etorikoksiba grupā statistiski ticami vairāk pacientu pētījumu pārtrauca ar hipertensiju saistītu blakusparādību dēļ. Sastrēguma sirds mazspējas nevēlamo blakusparādību sastopamība (zāļu lietošana pārtraukšana vai nopietns gadījums) 60 mg etorikoksiba un 150 mg diklofenaka bija līdzīga; bet šo blakusparādību skaits etorikoksiba 90 mg grupā bija lielāks nekā diklofenaka 150 mg grupā (statistiski ticami 90 mg etorikoksiba, salīdzinot ar 150 mg diklofenaka MEDAL OA pacientu grupā). Apstiprinātu sastrēguma sirds mazspējas nevēlamo blakusparādību sastopamība (gadījumi, kas bija nopietni un izraisīja hospitalizāciju vai neatliekamās palīdzības nodaļas apmeklējumu) etorikoksiba grupā, salīdzinot ar diklofenaka 150 mg grupu, bija statistiski nenozīmīgi lielāka, un šis efekts bija atkarīgs no devas. Lietošanas pārtraukšanu ar tūsku saistītu nevēlamo blakusparādību dēļ etorikoksiba grupā novēroja biežāk nekā diklofenaka 150 mg grupā, un šis efekts bija atkarīgs no devas (statistiski ticami etorikoksiba 90 mg grupā, bet ne etorikoksiba 60 mg grupā).

Pētījumu EDGE un EDGE II kardiorenālie rezultāti saskanēja ar MEDAL pētījumā aprakstītajiem.

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

MEDAL programmas rezultāti par panesamību attiecībā uz kuņģa un zarnu traktu:

Katrā no trīs MEDAL programmas pētījumiem, salīdzinot ar diklofenaku, ar etorikoksibu novēroja ticami mazāku terapijas pārtraukšanas gadījumu skaitu jebkādu klīnisku KZT nevēlamo blakusparādību (piemēram, dispepsija, sāpes vēderā, čūla) dēļ. Lietošanas pārtraukšanas rādītājs klīnisku KZT nevēlamu blakusparādību 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 ar KZT augšdaļu saistītie notikumi ietvēra perforācijas, čūlas un asiņošanas gadījumus. Kopumā par komplikētiem uzskatītu KZT augšdaļas notikumu apakšgrupa ietvēra perforācijas, obstrukcijas un komplikētus asiņošanas gadījumus; par nekomplikētiem uzskatītu KZT augšdaļas notikumu apakšgrupa ietvēra asiņošanas un čūlas gadījumus bez komplikācijām. Salīdzinot ar diklofenaka grupu, etorikoksiba grupā novēroja ticami mazāku kopējo KZT augšdaļas blakusparādību skaitu. Ticamas atšķirības etorikoksiba un diklofenaka izraisīto komplikēto blakusparādību skaita ziņā nebija. Apakšgrupā, kurā novēroti KZT augšdaļas asiņošanas gadījumi (gan komplikēti, gan vienkārši) nozīmīgas atšķirības starp etorikoksibu un diklofenaku nenovēroja. Pacienti, kuri vienlaicīgi lietoja mazas aspirīna devas (aptuveni 33 % pacientu), etorikoksiba pārākums attiecībā uz KZT augšdaļas notikumiem, salīdzinot ar diklofenaku, nebija statistiski nozīmīgs.

Apstiprināto komplikēto un nekomplikēto KZT augšdaļas klīnisko blakusparādību (perforāciju, čūlu un asiņošanas gadījumu (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 relatīvo risku 0,69 (95 % TI 0,57; 0,83).

Tika vērtēts apstiprināto KZT augšdaļas notikumu skaits gados vecākiem pacientiem, un lielāko samazinājumu novēroja ≥ 75 gadus veciem pacientiem (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 KZT apakšējās daļas klīnisko notikumu (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 lietošanas pārtraukšanas gadījumu skaitu ar aknām saistītu nevēlamu blakusparādību dēļ. Apvienotajā MEDAL programmā 0,3 % etorikoksiba grupas pacientu un 2,7 % diklofenaka grupas pacientu zāļu lietošanu pārtrauca ar aknām saistītu nevēlamu 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 ≥ 60 mg etorikoksiba dienā 12 nedēļas vai ilgāk. Netika novērotas atšķirības apstiprinātu nopietnu trombotisko kardiovaskulāro blakusparādību skaita ziņā pacientiem, kuri lietoja ≥ 60 mg etorikoksiba, placebo vai ne-naproksēna NPL. Tomēr šādu gadījumu skaits pacientiem, kuri lietoja etorikoksibu, bija lielāks nekā tiem, kuri lietoja naproksēnu pa 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 kumulatīvās incidences rādītājs pacientiem, kuri tika ārstēti ar 120 mg etorikoksiba vienu reizi dienā, bija ievērojami mazāks nekā pacientiem, kuri tika ārstēti vai nu ar 500 mg naproksēna divas reizes dienā vai 800 mg ibuprofēna trīs reizes dienā. Čūlu kumulatīvās incidences rādītājs etorikoksiba grupā bija augstāks nekā placebo grupā.

Nieru darbības pētījums gados vecākiem cilvēkiem

Randomizētā, dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā, paralēlu grupu 15 dienu ilgā pētījumā vērtēja etorikoksiba (90 mg), celekoksiba (200 mg divas reizes dienā), naproksēna (500 mg divas reizes dienā) terapijas un placebo ietekmi uz nātrija urīna ekskreciju, asinsspiedienu un citiem nieru darbības rādītājiem 60-85 gadus vecām pētāmām personām, kuras ar uzturu uzņem 200 mEq nātrija dienā. Etorikoksibam, celekoksibam un naproksēnam bija līdzīga ietekme uz nātrija ekskreciju ar urīnu 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 statistiski nozīmīgs pieaugums (vidējās izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo sistolisko asinsspiedienu: etorikoksibam 7,7 mmHg, celekoksibam 2,4 mmHg, naproksēnam 3,6 mmHg).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

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

Lietošanai kopā ar pārtiku (treknu maltīti) nebija ietekmes uz etorikoksiba 120 mg devas uzsūkšanās apjomu. Uzsūkšanās rādītāja ietekmes rezultātā $C_{\max}$ pazeminājās par 36 % un $T_{\max}$ palielinājās par 2 stundām. Šiem datiem nav klīniskas nozīmes. Klīniskos pētījumos etorikoksibu nozīmēja neatkarīgi no ēdienreizēm.

Izkliede

Koncentrācijas diapazonā 0,05 līdz 5 µg/ml aptuveni 92 % etorikoksiba saistās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām. Cilvēka organismā līdzsvara koncentrācijas izklijes tilpums (V_{dss}) ir aptuveni 120 l.

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

Biotransformācija

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

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

Eliminācija

Pēc vienas 25 mg radioaktīvi iezīmētas intravenozas etorikoksiba devas veselām pētāmām personām 70 % radioaktivitātes tika konstatēts urīnā un 20 % fecēs, pārsvarā metabolītu veidā. Mazāk nekā 2 % tika konstatēti neizmainītu zāļu veidā.

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

Raksturojums pacientiem

Gados vecāki pacienti: farmakokinētika gados vecākiem pacientiem (65 gadu veciem un vecākiem) ir līdzīga kā jauniem cilvēkiem.

Dzimums: etorikoksiba farmakokinētika vīriešiem un sievietēm ir līdzīga.

Aknu darbības traucējumi: pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (5-6 punkti pēc *Child-Pugh* skalas), kuriem etorikoksibu lietoja pa 60 mg vienu reizi dienā, bija par aptuveni 16 % lielāks AUC nekā veseliem brīvprātīgajiem, kuri saņēma tādu pašu kursu. Pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (7-9 punkti pēc *Child-Pugh* skalas), kuriem etorikoksibu lietoja pa 60 mg **katru otro dienu**, bija līdzīgs vidējais AUC kā veseliem brīvprātīgajiem, kuri lietoja 60 mg etorikoksiba katru dienu: šai pacientu grupai nav veikti pētījumi ar 30 mg etorikoksiba vienu reizi dienā. Klīnisko un farmakokinētisko datu par zāļu lietošanu pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (≥ 10 punkti pēc *Child-Pugh* skalas) nav. (Skatīt 4.2. un 4.3. apakšpunktu).

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

hemodialīze, ievērojami neatšķirās no farmakokinētikas veseliem brīvprātīgajiem. Hemodialīzei bija niecīga nozīme izvadīšanā (dialīzes klīrenss aptuveni 50 ml/min). (Skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija: etorikoksiba farmakokinētika pediātriskiem pacientiem (vecums < 12 gadi) nav pētīta.

Farmakokinētikas pētījumā (n = 16), kas veikts pusaudžiem (vecumā no 12 līdz 17 gadiem), farmakokinētika pusaudžiem ar ķermeņa masu 40-60 kg, lietojot 60 mg etorikoksiba vienu reizi dienā, un pusaudžiem ar ķermeņa masu > 60 kg, lietojot 90 mg etorikoksiba vienu reizi dienā, bija līdzīga kā pieaugušajiem, kuri lieto 90 mg etorikoksiba vienu reizi dienā. Etorikoksiba drošums un efektivitāte pediātriskiem pacientiem nav noteikta (skatīt 4.2. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Preklīniskajos pētījumos etorikoksibs neuzrādīja genotoksisku ietekmi. Etorikoksibs nebija kancerogēns pelēm. Žurkām ievadot devu, kas 2 reizes pārsniedza dienas devu cilvēkiem [90 mg], pie sistēmiskas aptuveni divus gadus ilgas ikdienas iedarbības attīstījās hepatocelulāras un vairogdziedzera folikulāro šūnu adenomas. Hepatocelulārās un vairogdziedzera folikulāro šūnu adenomas ir sugai specifiskas aknu CYP enzīmu indukcijas sekas žurkām. Netika pierādīts, ka etorikoksibs izraisītu aknu CYP3A enzīma indukciju cilvēkiem.

Žurkām toksiska iedarbība uz kuņģa-zarnu traktu palielinājās, pieaugot etorikoksiba devai un iedarbības laikam. 14 nedēļas ilgā toksicitātes pētījumā, lietojot devas, kas pārsniedza terapeitiskās devas cilvēkiem, etorikoksibs izraisīja kuņģa-zarnu trakta čūlas. 53 un 106 nedēļu ilgā toksicitātes pētījumā kuņģa-zarnu trakta čūlas tika novērotas pie iedarbības, kas salīdzināma ar iedarbību cilvēkam pēc terapeitiskas devas lietošanas.

Suņiem nieru un kuņģa-zarnu trakta bojājumi tika novēroti pie lielas iedarbības.

Etorikoksibs nebija teratogēns reproduktīvās toksicitātes pētījumos, ko veica žurkām lietojot 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 kardiovaskulāru 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, pie iedarbības, kas 1,5 reizes vai vairāk pārsniedz iedarbību cilvēkam, tika konstatēta no devas atkarīga augļa zaudēšanas gadījumu skaita palielināšanās pēc implantācijas (skatīt 4.3. un 4.6. apakšpunktu).

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

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze (E460)

Kalcija hidroģēnfosfāts

Kroskarmelozes nātrija sāls

Magnija stearāts (E470b)

Tabletes apvalks

60 mg un 120 mg:

Polivinilspirts (E1203)

Titāna dioksīds (E171)

Glicerīna monostearāts (E471)

Indigo karmīna alumīnija laka (E132)

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Talks (E553b)

Nātrija laurilsulfāts

90 mg:

Polivinilspirts (E1203)

Titāna dioksīds (E171)

Glicerīna monostearāts (E471)

Talks (E553b)

Nātrija laurilsulfāts

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Alumīnija - alumīnija blisteri.

2, 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 100 tabletes vai vairāku kastīšu iepakojumi pa 98 (2 iepakojumi pa 49) tabletēm, 2 x 1, 5 x 1, 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 84 x 1, 100 x 1 tabletēm, vai vairāku kastīšu iepakojumi pa 98 x 1 (2 iepakojumi pa 49) tabletēm perforētos dozējamu vienību blisteros.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

Polija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

06/2024