

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Doloxib 60 mg, film tablete
Doloxib 90 mg, film tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film-tableta sadrži 60 ili 90 mg etorikoksiba.

Za listu pomoćnih supstanci, vidjeti Odjeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film-tableta

Doloxib 60 mg, film-tablete:
Svijetlo smeđe, okrugle, bikonveksne film-tablete, promjera približno 8 mm.

Doloxib 90 mg, film-tablete:
Svijetlo žute, okrugle, bikonveksne film-tablete, promjera približno 9 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lijek Doloxib je indiciran kod odraslih i adolescenata uzrasta od 16 godina i starijih za ublažavanje simptoma kod osteoartritis (OA), reumatoidnog artritisa (RA), ankilozirajućeg spondilitisa, te bolova i znakova inflamacije koji su povezani sa akutnim uričnim artritisom (giht).

Lijek Doloxib je indiciran za upotrebu kod odraslih i adolescenata u uzrastu od 16 godina i starijih za kratkotrajno liječenje umjerenog bola koji je povezan sa stomatološkim hirurškim intervencijama.

Odluka o propisivanju selektivnog COX-2 inhibitora treba da se donese na osnovu procjene cjelokupnog rizika za svakog pacijenta pojedinačno (vidjeti Odjeljke 4.3, 4.4).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Kardiovaskularni rizici mogu se povećati izlaganjem većim dozama i dužom primjenom etorikoksiba, pa korištenje treba ograničiti na najkraći mogući period i najmanju efektivnu dnevnu dozu. Povremeno treba ponovo procijeniti potrebu pacijenta za ublažavanje simptoma i odgovor na terapiju, naročito kod pacijenata sa osteoartritisom (vidjeti Odjeljke 4.3, 4.4, 4.8 i 5.1).

Osteoartritis

Preporučena dnevna doza je 30 mg. Kod pacijenata kod kojih nije postignuto zadovoljavajuće ublažavanje simptoma, povećana djelotvornost lijeka se može postići povećanjem doze na 60 mg jednom dnevno. Ako ne dođe do poboljšanja, treba razmotriti druge terapijske mogućnosti.

Reumatoidni artritis

Preporučena dnevna doza je 60 mg. Kod pacijenata kod kojih nije postignuto zadovoljavajuće ublažavanje simptoma, povećana djelotvornost lijeka se može postići povećanjem doze na 90 mg jednom dnevno. Kada je stanje pacijenta klinički stabilno, može biti prikladno smanjenje doze na 60 mg jednom dnevno. Ako ne dođe do poboljšanja, treba razmotriti druge terapijske mogućnosti.

Ankilozirajući spondilitis

Preporučena dnevna doza je 60 mg. Kod pacijenata kod kojih nije postignuto zadovoljavajuće ublažavanje simptoma, povećana djelotvornost lijeka se može postići povećanjem doze na 90 mg jednom dnevno. Kada je stanje pacijenta klinički stabilno, može biti prikladno smanjenje doze na 60 mg jednom dnevno. Ako ne dođe do poboljšanja, treba razmotriti druge terapijske mogućnosti.

Stanja akutnog bola

U stanjima akutnog bola, etorikoksib se treba koristiti samo tokom trajanja akutnih simptoma.

Akutni urički artritis

Preporučena dnevna doza je 120 mg. U kliničkom ispitivanju akutnog uričkog artritisa, etorikoksib je primjenjivan tokom 8 dana.

Postoperativni bol nakon stomatoloških hirurških intervencija

Preporučena dnevna doza je 90 mg, ograničena na primjenu u trajanju od najviše 3 dana. Nekim pacijentima će možda biti potrebna dodatna postoperativna analgezija tokom trodnevne terapije lijekom Doloxib.

Veće doze od onih koje su preporučene za svaku od indikacija, ili nisu pokazale dodatnu djelotvornost ili nisu ispitivane. Pa zbog toga:

Doza za OA ne treba prelaziti 60 mg dnevno.

Doza za RA i ankilozirajući spondilitis ne treba prelaziti 90 mg dnevno.

Doza kod akutnog uričkog artritisa ne treba premašivati 120 mg dnevno, ograničeno na najviše 8 dana liječenja.

Doza za postoperativni akutni bol nakon stomatoloških hirurških intervencija ne treba prelaziti 90 mg dnevno, ograničeno na najviše 3 dana.

Posebne populacije

Pacijenti starije životne dobi:

Kod osoba starije životne dobi nije potrebno prilagođavanje doze. Kod osoba starije životne dobi potreban je oprez pri primjeni (vidjeti Odjeljak 4.4).

Oštećenje jetre

Bez obzira na indikaciju, kod pacijenata sa blagim oštećenjem jetrene funkcije (klasa 5-6 prema Child-Pugh klasifikaciji), doza ne bi trebala prelaziti 60 mg dnevno. Kod pacijenata sa umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (klase 7-9 prema Child-Pugh klasifikaciji) bez obzira na indikaciju, doza ne bi trebala prelaziti 30 mg dnevno.

Kliničko iskustvo je ograničeno posebno za pacijente sa umjerenim oštećenjem jetrene funkcije i savjetuje se oprez. Nema kliničkog iskustva o primjeni kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetrene funkcije (klasa ≥ 10 prema Child-Pugh klasifikaciji); pa je zbog toga upotreba lijeka kod ovih pacijenata kontraindikovana (vidjeti Odjeljke 4.3, 4.4 i 5.2).

Bubrežna insuficijencija

Nije neophodno prilagođavanje doze kod pacijenata sa klirensom kreatinina ≥ 30 ml/min (vidjeti Odjeljak 5.2). Primjena etorikoksiba kod pacijenata sa klirensom kreatinina < 30 ml/min je kontraindikovana (vidjeti Odjeljke 4.3 i 4.4).

Pedijatrijska populacija

Primjena etorikoksiba je kontraindikovana kod djece i adolescenata mlađih od 16 godina (vidjeti Odjeljak 4.3).

Način primjene

Lijek Doloxib se primjenjuje peroralno i može se koristiti bez ili sa hranom. Početak djelovanja lijeka Doloxib može biti brži kada se primjenjuje bez hrane. Što se treba razmotriti kada je potrebno brzo ublažavanje simptoma.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u Odjeljku 6.1.

Aktivni peptički ulkus ili aktivno krvarenje u gastrointestinalnom traktu (GIT).

Pacijenti kod kojih su se, nakon korišćenja acetilsalicilne kiseline ili nesteroidnih antiinflamatornih lijekova (NSAIL), uključujući inhibitore COX-2 (ciklooksigenaza-2), pojavili bronhospazam, akutni rinitis, nazalni polipi, angioneurotski edem, urtikarija ili alergijske reakcije.

Trudnoća i dojenje (pogledajte odjeljke 4.6 i 5.3).

Teško oštećenje jetrene funkcije (serumski albumin <25 g/l ili klasa ≥ 10 prema Child-Pugh klasifikaciji).

Procijenjen renalni klirens kreatinina <30 ml/min.

Djeca i adolescenti mlađi od 16 godina.

Inflamatorna bolest crijeva.

Kongestivna srčana insuficijencija (klase II-IV prema NYHA klasifikaciji).

Pacijenti sa hipertenzijom, kod kojih krvni pritisak perzistira iznad 140/90 mmHg i nije odgovarajuće kontrolisan.

Potvrđena ishemijska bolest srca, bolest perifernih arterija, i/ili cerebrovaskularna bolest.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Dejstvo na gastrointestinalni trakt

Kod pacijenata liječenih etorikoksibom zapažena je pojava komplikacija u gornjem gastrointestinalnom traktu [perforacije, ulceri ili krvarenja (PUK)], neke od njih su imale fatalan ishod.

Savjetuje se oprez tokom primjene nesteroidnih antiinflamatornih lijekova (NSAIL) kod pacijenata sa najvećim rizikom za nastanak komplikacija u GIT; osobe starije životne dobi, pacijenti koji istovremeno koriste neke druge NSAIL ili acetilsalicilnu kiselinu, ili pacijenti koji u anamnezi imaju gastrointestinalne bolesti, kao što su ulceracije ili krvarenja iz GIT-a.

Povećan rizik za pojavu gastrointestinalnih neželjenih dejstava (gastrointestinalne ulceracije ili druge gastrointestinalne komplikacije) javlja se kod istovremene primjene etorikoksiba sa acetilsalicilnom kiselinom (čak i kod malih doza). Dugoročna klinička ispitivanja nisu potvrdila značajne razlike u bezbjednosti po gastrointestinalni trakt između selektivnih COX-2 inhibitora + acetilsalicilna kiselina u odnosu na kombinaciju NSAIL + acetilsalicilna kiselina (vidjeti Odjeljak 5.1).

Dejstva na kardiovaskularni sistem

Klinička ispitivanja upućuju na to da upotreba selektivnih inhibitora COX-2 u poređenju sa placebom i nekim NSAIL-ima, može se dovesti u vezu sa rizikom od nastanka tromboze (naročito sa infarktom miokarda (IM) i moždanim udarom). Kardiovaskularni rizici mogu se povećati sa izlaganjem većim dozama i dužom primjenom etorikoksiba, pa primjenu treba ograničiti na najkraći mogući period i najmanju efektivnu dnevnu dozu. Povremeno treba ponovo procijeniti potrebu pacijenta za ublažavanje simptoma i odgovor na terapiju, naročito kod pacijenata sa osteoartritisom (vidjeti Odjeljke 4.2, 4.3, 4.8 i 5.1).

Primjena etorikoksiba kod pacijenata sa značajno povećanim rizikom od razvoja kardiovaskularnih događaja (na primjer hipertenzija, hiperlipidemija, dijabetes melitus, pušenje) smije se započeti samo nakon pažljivog razmatranja (vidjeti Odjeljak 5.1).

Selektivni inhibitori COX-2 nisu zamjena za acetilsalicilnu kiselinu u kardiovaskularnoj profilaksi tromboembolijskih bolesti zbog toga što nemaju antitrombotičko dejstvo. Zbog toga se ne treba prekidati antitrombotička terapija (vidjeti iznad Odjeljke 4.5 i 5.1).

Dejstvo na bubrege

Renalni prostaglandini mogu igrati kompenzatornu ulogu u održavanju renalne perfuzije. U stanjima kompromitovane renalne perfuzije primjena etorikoksiba može smanjiti stvaranje prostaglandina i sekundarno, dovesti do smanjenja protoka krvi u bubrezima, te na taj način oštetiti funkciju bubrega.

Pacijenti sa najvećim rizikom od ovakvog odgovora su oni koji su prethodno imali značajno oštećenu funkciju bubrega, pacijenti sa dekompenzovanom insuficijencijom srca ili cirozom. Kod takvih pacijenata se mora razmotriti praćenje bubrežne funkcije.

Zadržavanje tečnosti, edem i hipertenzija

Kao i kod drugih lijekova koji inhibiraju sintezu prostaglandina, kod pacijenata koji su primali etorikoksib zapaženi su slučajevi zadržavanja tečnosti, edema i hipertenzije. Svi nesteroidni antiinflamatorni lijekovi (NSAIL), uključujući i etorikoksib, mogu biti povezani sa novonastalom ili rekurentnom kongestivnom srčanom insuficijencijom. Za informacije o doznazavisnom odgovoru na etorikoksib vidjeti odjeljak 5.1. Poseban oprez treba primijeniti kod pacijenata koji u anamnezi imaju insuficijenciju srca, disfunkciju lijeve komore ili hipertenziju, kao i kod pacijenata koji su iz bilo kog razloga prethodno imali edem. Ako se pojave klinički pokazatelji pogoršanja stanja kod ovih pacijenata moraju se preduzeti odgovarajuće mjere uključujući i prekid terapije etorikoksibom.

Primjena etorikoksiba može biti povezana sa težim oblikom i učestalijom hipertenzijom nego kod primjene nekih drugih NSAIL i selektivnih COX-2 inhibitora, a posebno kod primjene velikih doza lijeka. Stoga, prije terapije etorikoksibom treba kontrolisati hipertenziju kod pacijenta (vidjeti Odjeljak 4.3) i treba obratiti posebnu pažnju na praćenje krvnog pritiska pacijenta tokom terapije etorikoksibom. Krvni pritisak treba pratiti tokom dvije sedmice od započinjanja terapije i periodično nakon toga. Ako dođe do značajnog porasta krvnog pritiska treba razmotriti uvođenje alternativne terapije.

Dejstvo na jetru

Povišene vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT) i/ili aspartat aminotransferaze (AST) (približno tri ili više puta iznad gornje granice normale) prijavljene su kod oko 1% pacijenata koji su učestvovali u kliničkom ispitivanju sa etorikoksibom u dozama od 30 mg, 60 mg i 90 mg dnevno u trajanju do godinu dana.

Sve pacijente sa simptomima i/ili znacima koji ukazuju na oštećenje funkcije jetre ili one sa promijenjenim vrijednostima testova funkcije jetre treba pratiti. Ako se pojave znaci insuficijencije jetre ili se ponove neuobičajeni nalazi testova funkcije jetre (tri puta veći od gornje granice normale) terapija etorikoksibom mora se prekinuti.

Uopšteno

Ako tokom trajanja terapije dođe do pogoršanja funkcije bilo kog iznad opisanog sistema organa trebalo bi da se preduzmu odgovarajuće mjere i da se razmotri prekid terapije etorikoksibom. Odgovarajući medicinski nadzor se treba obezbijediti prilikom upotrebe etorikoksiba kod osoba starije životne dobi, te kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, jetre ili srca.

Potreban je oprez kod započinjanja terapije etorikoksibom kod dehidriranih pacijenata. Savjetuje se rehidracija pacijenata prije početka liječenja etorikoksibom.

Tokom praćenja neželjenih dejstava nakon stavljanja lijeka u promet vrlo su rijetko prijavljene ozbiljne kožne reakcije od kojih su neke bile sa smrtnim ishodom, uključujući ekfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu, povezane sa primjenom nekih selektivnih COX-2 inhibitora i NSAIL (vidjeti Odjeljak 4.8). Izgleda da je najveći rizik od pojave ovih reakcija na početku terapije, a u većini slučajeva reakcije su se javile tokom prvog mjeseca terapije.

Kod pacijenata koji su primali etorikoksib prijavljene su ozbiljne reakcije preosjetljivosti (poput anafilakse i angioedema) (vidjeti Odjeljak 4.8). Primjena nekih selektivnih COX-2 inhibitora bila je povezana sa povećanim rizikom od pojave kožnih reakcija kod pacijenata koji su u anamnezi imali alergiju na neki drugi lijek. Pri prvoj pojavi osipa na koži, oštećenja sluznice ili drugih znakova preosjetljivosti treba odmah prekinuti terapiju etorikoksibom.

Etorikoksib može maskirati povišenu tjelesnu temperaturu i druge znakove inflamacije.

Potreban je oprez kod istovremene primjene etorikoksiba i varfarina ili drugih oralnih antikoagulanasa (vidjeti Odjeljak 4.5).

Terapija etorikoksibom, kao i bilo kojim drugim lijekom koji inhibira ciklooksigenazu/sintezu prostaglandina, ne preporučuje se kod žena koje pokušavaju da zatrudne (vidjeti Odjeljke 4.6, 5.1 i 5.3).

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakodinamičke interakcije

Oralni antikoagulansi

Kod stabilizovanih ispitanika, na hroničnoj terapiji varfarinom, primjena etorikoksiba od 120 mg dnevno bila je povezana sa porastom od oko 13% protrombinskog vremena koje se izražava kao INR (eng. *International Normalised Ratio*). Stoga, kod pacijenata koji koriste oralne antikoagulanse treba pažljivo pratiti protrombinsko vrijeme INR, a posebno u prvim danima terapije nakon uvođenja etorikoksiba u terapiju ili nakon promjene doze etorikoksiba (vidjeti Odjeljak 4.4).

Diuretici, ACE inhibitori i antagonisti angiotenzin II receptora

NSAIL mogu da smanje dejstvo diuretika i drugih antihipertenzivnih lijekova. Kod nekih pacijenata sa kompromitovanom funkcijom bubrega (npr. dehidrirani pacijenti ili pacijenti starije životne dobi sa kompromitovanom funkcijom bubrega) istovremena primjena ACE inhibitora ili angiotenzin II antagonista i inhibitora ciklooksigenaze može dovesti do daljeg pogoršanja bubrežne funkcije, uključujući i mogućnost nastanka akutnog bubrežnog zatajenja, koje je obično reverzibilno. Treba uzeti u obzir ove interakcije kod pacijenata koji istovremeno sa etorikoksibom koriste ACE inhibitore ili angiotenzin II antagoniste. Prema tome, ovu kombinaciju treba koristiti oprezno, posebno kod pacijenata starijeg životnog doba. Pacijente treba adekvatno hidrirati, i treba razmotriti potrebu za praćenjem bubrežne funkcije po uvođenju istovremene terapije i povremeno nakon toga.

Acetilsalicilna kiselina

U studiji sa zdravim ispitanicima, u stanju dinamičke ravnoteže, etorikoksib u dozi od 120 mg na dan nije uticao na inhibitorski efekat acetilsalicilne kiseline na agregaciju trombocita (doza od 81 mg jednom dnevno). Etorikoksib se može primjenjivati konkomitantno sa acetilsalicilnom kiselinom u dozama koje se koriste u kardiovaskularnoj profilaksi (manje doze acetilsalicilne kiseline). Međutim, u poređenju sa primjenom etorikoksiba samostalno, istovremena primjena manjih doza acetilsalicilne kiseline i etorikoksiba može povećati učestalost ulceracija u gastrointestinalnom traktu ili drugih komplikacija. Ne preporučuje se istovremena primjena etorikoksiba sa acetilsalicilnom kiselinom u dozama višim od onih koje se koriste kod kardiovaskularne profilakse, ili sa drugim NSAIL-ima (vidjeti Odjeljke 5.1 i 4.4).

Ciklosporin i takrolimus

Iako interakcija ovih lijekova sa etorikoksibom nije ispitivana, istovremena primjena ciklosporina ili takrolimusa sa bilo kojim NSAIL-om može povećati nefrotoksični efekat ciklosporina ili takrolimusa. Kod kombinovane primjene nekog od ova dva lijeka i etorikoksiba treba pratiti funkciju bubrega.

Farmakokinetičke interakcije

Dejstvo etorikoksiba na farmakokinetiku drugih lijekova:

Litijum

NSAIL-i smanjuju izlučivanje litijuma preko bubrega pa time povećavaju njegovu koncentraciju u plazmi. Ako je neophodno, treba pažljivo pratiti koncentraciju litijuma u krvi i prilagođavati njegovu dozu u vrijeme kombinovane terapije kao i nakon prestanka primjene NSAIL-a.

Metotreksat

U dvije studije ispitivano je dejstvo etorikoksiba u dozama od 60 mg, 90 mg, ili 120 mg jednom dnevno tokom sedam dana kod pacijenata koji su za liječenje reumatoidnog artritisa primali metotreksat u dozama od 7,5 mg do 20 mg jednom sedmično. U dozama od 60 mg i 90 mg, etorikoksib nije ispoljio dejstvo na koncentraciju metotreksata u plazmi ili na njegov bubrežni klirens. U jednom ispitivanju etorikoksib u dozi od 120 mg nije imao dejstvo na koncentraciju metotreksata u plazmi dok je u drugom ispitivanju povećao njegovu koncentraciju za 28% i smanjio njegov bubrežni klirens za 13%. Stoga se kod istovremene primjene sa etorikoksibom preporučuje odgovarajuće praćenje toksičnih dejstava povezanih sa metotreksatom.

Oralni kontraceptivi

Prilikom istovremene primjene etorikoksiba u dozi od 60 mg sa oralnim kontraceptivom koji sadrži 35 µg etinilestradiola (EE) i 0,5 mg do 1 mg noretindrona u trajanju od 21 dan, došlo je do povećanja vrijednosti PIK_{0-24h} EE u stanju dinamičke ravnoteže za 37%. Primjena etorikoksiba u dozi od 120 mg sa istim oralnim kontraceptivom istovremeno ili u razmaku od 12 sati, dovela je do povećanja vrijednosti PIK_{0-24h} etinilestradiola u stanju dinamičke ravnoteže za 50 do 60%. Ovo povećanje koncentracije etinilestradiola treba da se uzme u obzir prilikom odabira oralnog kontraceptiva koji će se koristiti istovremeno sa etorikoksibom. Povećanje izloženosti etinilestradiolu može dovesti do učestalijih neželjenih dejstava povezanih sa oralnim kontraceptivima (na primjer venski tromboembolijski događaj kod žena iz rizičnih grupa).

Hormonska supstitucionna terapija

Primjena etorikoksiba u dozi od 120 mg sa hormonskom supstitucionom terapijom koja se sastoji od konjugovanih estrogena (0,625 mg PREMARIN™) tokom 28 dana, povećala je prosječnu vrijednost PIK_{0-24h} u stanju dinamičke ravnoteže nekonjugovanog estrona (41%), ekvilina (76%) i 17- β -estradiola (22%). Dejstvo preporučenih doza etorikoksiba za hroničnu terapiju (30 mg, 60 mg i 90 mg) nije ispitivano. Dejstva etorikoksiba u dozi od 120 mg na izloženost (PIK_{0-24h}) estrogenskim komponentama lijeka PREMARIN bio je manji od polovine dejstva zabilježenog kod primjene lijeka PREMARIN u monoterapiji i kada je doza bila povećana sa 0,625 mg do 1,25 mg. Nije poznat klinički značaj zabilježenog povećanja, a primjena većih doza lijeka PREMARIN nije ispitivana u kombinaciji sa etorikoksibom. Ova povećanja koncentracije estrogena treba uzeti u obzir pri izboru hormonske terapije u postmenopauzi koja bi se primjenjivala u kombinaciji sa etorikoksibom jer povećanje izloženosti estrogenu može da poveća rizik od pojave neželjenih dejstava povezanih sa hormonskom supstitucionom terapijom.

Prednizon/prednizolon

U ispitivanjima interakcija lijekova, etorikoksib nije ispoljio klinički značajne efekte na farmakokinetiku prednizona/prednizolona.

Digoksin

Primjena etorikoksiba u dozi od 120 mg jednom dnevno tokom 10 dana kod zdravih dobrovoljaca nije promijenila PIK_{0-24h} u stanju dinamičke ravnoteže digoksina u plazmi ili eliminaciju digoksina putem bubrega. Došlo je do povećanja maksimalne koncentracije digoksina (C_{max}) (oko 33%). Kod većine ispitanika ovo povećanje generalno nije značajno. Ipak, kod istovremene primjene sa etorikoksibom treba pratiti pacijente sa visokim rizikom od toksičnog djelovanja digoksina.

Dejstvo etorikoksiba na lijekove koji se metabolišu posredstvom sulfotransferaza

Etorikoksib inhibira dejstvo sulfotransferaza kod ljudi, a posebno SULT1E1, i pokazano je da povećava koncentraciju etinilestradiola u serumu. Premda je znanje o djelovanju mnogih sulfotransferaza trenutno ograničeno, a kliničke posljedice primjene mnogih lijekova se još ispituju, bilo bi dobro primijeniti oprez kod istovremene primjene etorikoksiba sa drugim lijekovima koji se kod ljudi primarno metabolišu posredstvom sulfotransferaza (npr. salbutamol i minoksidil koji se primjenjuju peroralno).

Dejstvo etorikoksiba na lijekove koji se metabolišu posredstvom CYP izoenzima

Na osnovu *in vitro* istraživanja ne očekuje se da bi etorikoksib mogao inhibirati citohrom P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ili 3A4. U ispitivanju sprovedenom kod zdravih ispitanika, a na osnovu eritromicinskog testa izdaha, procijenjeno je da etorikoksib u dozi od 120 mg na dan nije uticao na aktivnost izoenzima CYP3A4 u jetri.

Dejstva drugih lijekova na farmakokinetiku etorikoksiba

Glavni metabolički put etorikoksiba zavisi od CYP enzima. Izgleda da izoenzim CYP3A4 učestvuje u metabolizmu etorikoksiba *in vivo*. Istraživanja *in vitro* ukazuju na to da izoenzimi CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2, i CYP2C19 takođe djeluju katalitički u glavnom metaboličkom putu, ali njihovi kvantitativni efekti *in vivo* do sada nisu ispitivani.

Ketokonazol

Ketokonazol, koji je snažan inhibitor izoenzima CYP3A4, primijenjen kod zdravih dobrovoljaca u dozi od 400 mg jednom dnevno u trajanju od 11 dana, nije ispoljio nijedan klinički značajan efekat na farmakokinetiku jednokratne doze od 60 mg etorikoksiba (povećanje vrijednosti PIK od 43%).

Vorikonazol i mikonazol

Istovremena primjena bilo vorikonazola peroralno ili mikonazol oralnog gela topikalno, koji su jaki CYP3A4 inhibitori, sa etorikoksibom, može dovesti do neznatnog povećanja u izloženosti etorikoksibu, koje se ne smatra klinički značajnim na osnovu objavljenih podataka.

Rifampicin

Tokom istovremene primjene etorikoksiba i rifampicina, snažnog induktora CYP enzima, koncentracija etorikoksiba u plazmi snizila se za 65%. Ako se etorikoksib primjenjuje zajedno sa rifampicinom zbog ove interakcije može doći do ponovne pojave simptoma. Ovaj podatak može da ukaže na potrebu za povećanjem doze etorikoksiba, ali to se ne preporučuje zbog toga što primjena etorikoksiba u dozama većim od preporučenih do sada nije ispitivana u kombinaciji sa rifampicinom (vidjeti Odjeljak 4.2).

Antacidi

Uticaj antacida na farmakokinetiku etorikoksiba nije klinički značajan.

4.6. Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema raspoloživih podataka iz kliničkih ispitivanja o primjeni etorikoksiba u trudnoći. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti Odjeljak 5.3). Potencijalni rizik za trudnoću kod ljudi nije poznat. Kao i drugi lijekovi koji inhibiraju sintezu prostaglandina, etorikoksib može da prouzrokuje atoniju materice i prerano zatvaranje *duktus arteriosus-a* u posljednjem trimestru trudnoće. Etorikoksib je kontraindikovan tokom trudnoće (pogledajte Odjeljak 4.3). Žene koje zatrudne tokom terapije etorikoksibom moraju prekinuti primjenu etorikoksiba.

Dojenje

Nije poznato da li se etorikoksib izlučuje u majčino mlijeko. Etorikoksib se izlučuje u mlijeko ženki pacova. Žene koje koriste etorikoksib ne smiju dojiti (vidjeti Odjeljke 4.3 i 5.3).

Plodnost

Primjena etorikoksiba kao i bilo kojeg drugog lijeka koji inhibira COX-2, ne preporučuje se kod žena koje pokušavaju da zatrudne.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanje mašinama

Pacijenti koji tokom korišćenja etorikoksiba osjete ošamućenost, vrtoglavicu ili pospanost ne trebaju upravljati vozilima i rukovati mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost etorikoksiba procjenjivana je u kliničkim ispitivanjima na 9.295 osoba, uključujući 6.757 pacijenata sa OA, RA, hroničnim bolom u donjem dijelu leđa ili ankilozirajućim spondilitisom (oko 600 pacijenata sa OA ili RA liječeni su tokom godinu dana ili duže).

Profil neželjenih dejstava u kliničkim studijama kod pacijenata sa OA ili RA koji su primali etorikoksib godinu dana i duže bio je sličan.

U kliničkoj studiji akutnog uričnog artritisa pacijenti su primali 120 mg etorikoksiba jednom dnevno tokom 8 dana. Profil neželjenih dejstava u ovoj studiji bio je uglavnom sličan onome zabilježenom u kombinovanim studijama kod pacijenata sa OA, RA i hroničnim bolom u donjem djelu leđa.

U programu ispitivanja sigurnosti za kardiovaskularni sistem, na osnovu zbirnih podataka iz tri klinička ispitivanja u kojima se kao kontrola dobijao aktivni komparator, 17.412 pacijenata dobijalo je etorikoksib za terapiju OA ili RA, a srednja dužina ispitivanja iznosila je oko 18 mjeseci. Podatke o sigurnosti lijeka dobijene iz ovog programa vidjeti u odjeljku 5.1.

U kliničkim studijama u kojima je ispitivan postoperativni bol nakon stomatološke hirurške intervencije, uključeno je 614 pacijenata koji su primali etorikoksib (90 mg ili 120 mg), profil neželjenih dejstava je generalno bio sličan profilu opisanom u kombinovanoj studiji OA, RA i hroničnog bola u donjem dijelu leđa.

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

Neželjena dejstva čija je učestalost bila veća od one u grupi ispitanika koji su primali placebo i koja su prijavljena tokom kliničkih ispitivanja kod pacijenata sa OA, RA, hroničnim bolom u donjem dijelu leđa ili ankilozirajućim spondilitisom koji su primali 30 mg, 60 mg ili 90 mg etorikoksiba sve do preporučene doze u trajanju od najviše 12 sedmica; ili u MEDAL Program studijama u trajanju najviše do 3,5 godine, ili u kratkoročnim studijama za akutni bol u trajanju najviše do 7 dana ili nakon stavljanja lijeka u promet bila su sljedeća (vidjeti Tabelu 1):

Tabela 1:

Klasifikacija organskih sistema	Neželjena dejstva:	Kategorija učestalosti*
<i>Infekcije i infestacije</i>	alveolarni osteitis	Česta
	Gastroeneteritis, infekcije gornjeg	Manje često

	respiratornog trakta, infekcije urinarnog trakta	
Poremećaji krvi i limfnog sistema	anemija (primarno povezana sa krvarenjem iz gastrointestinalnog trakta), leukopenija, trombocitopenija	Manje često
Poremećaji imunog sistema	hipersenzitivnost [‡] ^β	Manje često
	Angioedem/anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije uključujući šok [‡]	Rijetko
Poremećaji metabolizma i ishrane	edem/zadržavanje tečnosti	Često
	povećan ili smanjen apetit, porast tjelesne mase	Manje često
Duševni poremećaji	Anksioznost, depresija, smanjena mentalna aktivnost, halucinacije [‡]	Manje često
	konfuzija [‡] , uznemirenosti [‡]	Rijetka
Poremećaji nervnog sistema	vrtoглаvice, glavobolja	Česta
	disgeuzija, insomnija, parestezija/hipestezija, somnolencija	Manje često
Poremećaji oka	zamućenje vida, konjunktivitis	Manje često
Poremećaji uha i centra za ravnotežu	tinitus, vertigo	Manje često
Srčani poremećaji	palpitacije, aritmija [‡]	Česta
	atrijalna fibrilacija, tahikardija [‡] , kongestivno srčano zatajenje, nespecifične promjene na EKG-u , angina pectoris [‡] , infarkt miokarda [§]	Manje često
Vaskularni poremećaji	hipertenzija	Česta
	naleti crvenila, cerebrovaskularna oštećenja [§] , tranzitorni ishemijski napad, hipertenzivna kriza [‡] , vaskulitis [‡]	Manje često
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	bronhospazam [‡]	Česta
	kašalj, dispneja, epistaksa	Manje često
Gastrointestinalni poremećaji	bol u abdomenu,	Vrlo česta
	konstipacija, nadimanje, gastritis, gorušica/refluks želudačne kiseline, dijareja, dispepsija/epigastrične smetnje, mučnina, povraćanje, ezofagitis, ulceracije u ustima	Česta
	Abdominalna distenzija, izmjenjena peristaltika crijeva, suva usta, gastroduodenalni ulkus, peptički ulkus uključujući perforacije i krvarenje iz gastrointestinalnog trakta, sindrom iritabilnog crijeva, pankreatitis [‡]	Manje često
Hepatobilijarni poremećaji	povišena vrijednost ALT-a, povišena vrijednost AST-a	Česta

	hepatitis [‡]	Rijetka
	insuficijencija jetre [‡] , žutica [‡]	Rijetko [†]
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	ekhimoza	Česta
	edem lica, svrbež, osip, eritem [‡] , urtikarija [‡]	Manje često
	Stevens-Johnsonov sindrom [‡] , toksična epidermalna nekroliza [‡] , lokalizovana reakcija na mjestu primjene lijeka [‡]	Rijetko [†]
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	grčevi/stezanja u mišićima, bol/ukočenost mišićno-koštanog sistema	Manje često
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema	proteinurija, povišene vrijednosti kreatinina u serumu, oštećenje funkcije bubrega/insuficijencija bubrega [‡] (vidjeti odjeljak 4.4).	Manje često
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	astenija/umor, simptomi slični gripu	Česta
	bol u grudima	Manje često
Ispitivanja	povišena koncentracija uree u krvi, povišena vrijednost kreatin fosfokinaze, hiperkalemija, povišena koncentracija mokraćne kiseline	Manje često
	snižene vrijednosti natrijuma u krvi	Rijetka

* Kategorija učestalosti: Definisana je za svako neželjeno dejstvo po incidenci prijavljivanja u kliničkim ispitivanjima: Veoma često: ($\geq 1/10$), Često: ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), Manje često: ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), Rijetko: ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$), Veoma rijetko: ($< 1/10.000$).

[‡] Ova neželjena dejstva su identifikovana tokom postmarketinskog praćenja. Prijavljena učestalost je procjenjivana na osnovu najveće frekvence pojavljivanja primjećene u objedinjenim podacima iz kliničkih studija po indikaciji i odobroj dozi.

[†] Kategorija učestalosti „rijetko“ je definisana na osnovu Vodiča za Sažetak karakteristika lijeka (SmPC guidance, rev.2. Sept.2009) na osnovu gornje granice intervala pouzdanosti od 95% za 0 događaja uzimajući u obzir broj pacijenata koji su dobijali lijek etorikoksib u analizi podataka iz faze III kliničkih studija objedinjenih po dozi i indikaciji (n=15.470).

[§] Reakcije preosjetljivosti obuhvataju termine „alergija“, „alergija na lijek“, „preosjetljivost na lijek“, „preosjetljivost“, „preosjetljivost koja nije drugačije definisana“, „reakcije preosjetljivosti“ i „nespecifične alergije“.

[§] Analiza podataka iz dugotrajnih, placebo i aktivno kontrolisanih kliničkih ispitivanja pokazala je da su selektivni COX-2 inhibitori povezani sa povećanim rizikom od ozbiljnih trombotskih arterijskih događaja uključujući infarkt miokarda i moždani udar. Apsolutno povećanje rizika za takve događaje vjerovatno neće premašiti 1% godišnje na temelju postojećih podataka (povremeno).

Prijavljena su i sljedeća ozbiljna neželjena dejstva povezana sa primjenom NSAIL pa se zbog toga ne mogu isključiti kao mogući neželjeni efekti kod primjene etorikoksiba: nefrotoksičnost uključujući intersticijalni nefritis i nefrotski sindrom.

Pedijatrijska populacija

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva

Prijavljivanje sumnje na neželjene efekte lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o sigurnosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjene efekte lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni sigurnosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeni efekat lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih efekata lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjene efekte lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

U kliničkim studijama, primjena etorikoksiba u pojedinačnoj dozi do 500 mg i ponovljenim dozama do 150 mg na dan tokom 21 dana nije pokazala značajne toksične efekte lijeka. Prijavljeni su slučajevi akutnog predoziranja etorikoksibom, mada u većini slučajeva nisu zabilježeni neželjeni efekti. Najčešće zapažena neželjena iskustva bila su u skladu sa sigurnosnim profilom etorikoksiba (npr. gastrointestinalni i kardioresnalni događaji).

U slučaju predoziranja treba primijeniti uobičajene suportivne mjere poput uklanjanja neapsorbovanog lijeka iz GIT-a, primjena kliničkog praćenja i uvođenje suportivne terapije ukoliko je to potrebno.

Etorikoksib se ne može ukloniti iz organizma hemodijalizom, nije poznato da li može da se ukloni peritonealnom dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Nesteroidni antiinflamatorni i antireumatski proizvodi; koksibi
ATC šifra: M01AH05

Mehanizam dejstva

Etorikoksib je peroralni, selektivni inhibitor ciklooksigenaze-2 (COX-2), u kliničkom rasponu doza.

U kliničkim farmakološkim ispitivanjima i pri dozama od 150 mg na dan, etorikoksib je dozno-zavisno inhibirao COX-2, a nije imao efekat na COX-1. Etorikoksib nije blokirao sintezu prostaglandina u želucu i nije imao efekat na funkciju trombocita.

Ciklooksigenaza je odgovorna za stvaranje prostaglandina. Poznate su dvije izoforme: COX-1 i COX-2. COX-2 je izoforma enzima za koji je dokazano da ga indukuju proinflamatorni stimulusi i smatra se da je primarno odgovoran za sintezu prostanoidnih medijatora bola, zapaljenja i povišene tjelesne temperature. COX-2 je uključen i u ovulaciju, implantaciju i zatvaranje duktus arteriosusa, regulisanje bubrežne funkcije i funkcija centralnog nervnog sistema (indukcija povišene tjelesne temperature, percepcija bola i kognitivne funkcije). Takođe postoji mogućnost da ima ulogu i u zacjeljivanju ulkusa. COX-2 je pronađen u tkivu koje okružuje gastrički ulkus kod ljudi, ali njegov značaj u zacjeljivanju ulkusa nije utvrđen.

Klinička efikasnost i sigurnost

Efikasnost

Kod pacijenata sa osteoartritisom (OA), etorikoksib u dozi od 60 mg jednom dnevno ostvario je značajno poboljšanje u parametrima vezanim za bol i procjenu stanja bolesti od strane samog pacijenta. Ovi povoljni efekti uočeni su već drugog dana terapije i zadržali su se i do 52. sedmice. U ispitivanjima sa etorikoksibom u dozi od 30 mg jednom dnevno pokazana je veća efikasnost etorikoksiba od efikasnosti placeba tokom 12 sedmica terapije (korištena je slična procjena kao i u gore navedenim studijama). U ispitivanju raspona doza, etorikoksib u dozi od 60 mg pokazao je značajno veće poboljšanje nego kada se

davao u dozi od 30 mg, a za sva tri primarna parametra praćenja efikasnosti tokom 6 sedmica terapije. Doza od 30 mg nije ispitivana kod pacijenata sa osteoartritisom ruku.

Kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom (RA), etorikoksib u dozi od 60 mg i 90 mg jednom dnevno ostvario je značajno poboljšanje u parametrima vezanim za bol, zapaljenje i pokretljivost ispitnika. U studijama u kojima su ispitivane doze od 60 mg i 90 mg, ovi povoljni efekti zadržani su tokom svih 12 sedmica terapije. U studiji u kojoj je ispitivana doza od 60 mg u odnosu na dozu od 90 mg, doze etorikoksiba od 60 mg jednom dnevno i 90 mg jednom dnevno, bile su efektivnije u odnosu na placebo. Doza od 90 mg je pokazala veću djelotvornost u odnosu na dozu od 60 mg prema opštoj procjeni bola od strane pacijenta (engl. *Patient Global Assessment of Pain*, 0-100 mm vizuelna analogna skala) sa prosječnom vrijednošću poboljšanja od -2,71mm (95% interval pouzdanosti: -4,98 mm, -0,45 mm).

Kod pacijenata sa napadima akutnog uričkog artritisa, etorikoksib je u dozi od 120 mg jednom dnevno u trajanju od 8 dana ublažio umjereni do jak bol u zglobovima i zapaljenje, a efekti su bili uporedivi sa efektima indometacina primijenjenog u dozi od 50 mg tri puta na dan. Ublažavanje bola uočeno je već četiri sata nakon početka terapije.

Kod pacijenata sa ankilozirajućim spondilitisom, etorikoksib u dozi od 90 mg jednom dnevno značajno je ublažio bol u kičmi, inflamaciju, ukočenost i poboljšao funkciju kičme. Klinički efekat etorikoksiba je uočen već drugog dana nakon započinjanja terapije i zadržao se tokom 52 sedmice terapije. U drugoj studiji u kojoj je ispitivana doza od 60 mg u odnosu na dozu od 90 mg, doze etorikoksiba od 60 mg dnevno i 90 mg dnevno pokazale su sličnu efikasnost u odnosu na naproksen u dozi od 1000 mg dnevno. Među ispitanicima koji nisu ispoljili adekvatan odgovor na dozu od 60 mg na dan tokom 6 sedmica, povećanje doze na 90 mg na dan dovelo je do poboljšanja rezultata procjene intenziteta bola u leđima (0-100 mm vizuelna analogna skala) u odnosu na nastavak terapije dozom od 60 mg na dan, sa prosječnim poboljšanjem od -2,70 mm (95% interval pouzdanosti: -4,88 mm, -0,52 mm).

U kliničkoj studiji koja je procjenjivala postoperativni bol nakon stomatološke intervencije, etorikoksib u dozi od 90 mg je primjenjivan jednom dnevno u toku 3 dana. U podgrupi pacijenata sa umjerenim bolom na početku ispitivanja, etorikoksib u dozi od 90 mg je pokazao sličan analgetski efekat kao ibuprofen u dozi od 600 mg (16,11 naspram 16,39; $P=0,722$) a veći od efekta kombinovane primjene paracetamol/kodein u dozi od 600 mg/60 mg (11,00; $P<0,001$) i placebo (6,84; $P<0,001$), određivano u odnosu na ukupno ublažavanje bola u toku prvih 6 sati (ukupno olakšanje bola nakon prvih 6 sati, TOPAR6). Procenat pacijenata koji su prijavili uzimanje lijeka za brzo ublažavanje bola (engl. rescue medication) u toku prvih 24 sata od doziranja bio je 40,8% za etorikoksib u dozi od 90 mg, 25,5% za ibuprofen u dozi od 600 mg u toku prvih 6 sati i 46,7% za kombinovanu primjenu paracetamol/kodein u dozi od 600 mg/60 mg u toku prvih 6 sati u poređenju sa 76,2% za placebo. U ovoj studiji medijana početka dejstva (primjetno olakšanje bola) nakon primjene etorikoksiba u dozi od 90 mg, bila je 28 minuta nakon doziranja.

Sigurnost

Multinacionalni program dugotrajnog ispitivanja primjene etorikoksiba i diklofenaka u terapiji artritisa (eng. MEDAL - *Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term*) MEDAL Program je bio prospektivno dizajniran Cardiovascular (CV) Safety Outcomes Program na osnovu zbirnih podataka iz tri randomizovana, dvostruko slijepa ispitivanja (ispitivanje MEDAL i ispitivanja EDGE I i EDGE) u kojima se za poređenje primjenjivao aktivni komparator.

Primarni cilj MEDAL studije bio je utvrđivanje kardiovaskularnih događaja kod 17804 pacijenta sa OA i 5700 pacijenata sa RA koji su primali etorikoksib u dozama od 60 mg (OA) ili 90 mg (OA i RA) ili diklofenak u dozi od 150 mg dnevno, gdje je srednje vrijeme trajanja terapije bilo 20,3 mjeseca (najviše 42,3 mjeseca, medijana 21,3 mjeseca). U ovom ispitivanju zabilježeni su samo teški neželjeni događaji, kao i slučajevi prekida terapije zbog bilo kog neželjenog događaja.

U EDGE i EDGE II studijama poredila se gastrointestinalna podnošljivost etorikoksiba u poređenju sa diklofenakom. EDGE studija je uključivala 7.111 pacijenata sa osteoartritisom koji su dobijali etorikoksib u dozi od 90 mg dnevno (doza 1,5 puta veća od preporučene doze za OA) ili diklofenak u dozi od 150 mg dnevno, gdje je srednje vrijeme trajanja terapije bilo 9,1 mjeseci (najviše 16,6 mjeseci, medijana 11,4 mjeseca). EDGE II studija je uključivala 4.086 pacijenata sa reumatoidnim artritisom koji su dobijali etorikoksib u dozi od 90 mg dnevno ili diklofenak u dozi od 150 mg dnevno, gdje je srednje vrijeme trajanja terapije bilo 19,2 mjeseca (najviše 33,1 mjesec, medijan 24 mjeseca).

U zbirnim podacima iz MEDAL Programa, 34.701 pacijenata sa OA ili RA primali su terapiju u prosjeku 17,9 mjeseci (najviše 42,3 mjeseca, medijan 16,3 mjeseca) pri čemu je oko 12.800 pacijenata primalo terapiju duže od 24 mjeseca. Pacijenti koji su uključeni u ovaj Program imali su širok opseg

kardiovaskularnih i gastrointestinalnih faktora rizika na početku ispitivanja. Iz ispitivanja su isključeni oni pacijenti koji su nedavno imali infarkt miokarda, bajpas graftovima na koronarnim arterijama ili pacijenti koji su imali perkutanu koronarnu intervenciju u periodu od 6 mjeseci prije početka ispitivanja. U svim ispitivanjima odobrena je upotreba gastroprotektivnih lijekova i niskih doza acetilsalicilne kiseline.

Cjelokupna sigurnost:

Nije bilo značajne razlike između etorikoksiba i diklofenaka u učestalosti trombotičkih kardiovaskularnih događaja. Kardiorenalni neželjeni događaji češće su uočeni kod pacijenata koji su primali etorikoksib nego kod onih koji su dobijali diklofenak, a ovaj efekat je bio dozno-zavisan (vidjeti dole navedene specifične podatke). Neželjena dejstva u gastrointestinalnom traktu i jetri su češće zapažena kod primjene diklofenaka nego etorikoksiba. Incidenca neželjenih iskustava u studijama EDGE i EDGE II i neželjenih iskustava koja se smatraju ozbiljnim ili su dovela do prekida liječenja u kliničkom ispitivanju MEDAL bila je veća pri upotrebi etorikoksiba nego diklofenaka.

Rezultati kardiovaskularne sigurnosti

Učestalost potvrđenih ozbiljnih trombotičkih kardiovaskularnih neželjenih dejstava (uključujući kardiološke, cerebrovaskularne i periferne vaskularne događaje) upoređivana je između etorikoksiba i diklofenaka, zbirni podaci su prikazani u tabeli ispod. Nije bilo statistički značajnih razlika u učestalosti trombotičkih događaja između etorikoksiba i diklofenaka, analiziranoj u svim podgrupama uključujući grupu pacijenata sa učestalošću kardiovaskularnog rizika na početku ispitivanja. Kada se razmatraju zasebno, relativni rizici za razvoj potvrđenih ozbiljnih trombotičkih kardiovaskularnih neželjenih dejstava bili su slični pri primjeni etorikoksiba u dozi od 60 mg ili 90 mg i pri primjeni diklofenaka u dozi od 150 mg.

Tabela 2: Učestalost potvrđenih trombotičkih kardiovaskularnih događaja (zbirni podaci iz MEDAL Programa)			
	Etorikoksib (n=16.819) 25.836 pacijent- godina	Diklofenak (n=16.483) 24.766 pacijent- godina	Poređenje između liječenja
	Učestalost-† (95% CI)	Učestalost-† (95% CI)	Relativan rizik (95% CI)
Potvrđena ozbiljna trombotičko kardiovaskularna neželjena dejstva			
Prema protokolu	1,24 (1,11; 1,38)	1,30 (1,17; 1,45)	0,95 (0,81; 1,11)
Populacija pacijenata predviđena za liječenje (eng. ITT- Intent-to-treat)	1,25 (1,14; 1,36)	1,19 (1,08; 1,30)	1,05 (0,93; 1,19)
Potvrđena kardiološka neželjena dejstva			
Prema protokolu	0,71 (0,61; 0,82)	0,78 (0,68; 0,90)	0,90 (0,74; 1,10)
Populacija pacijenata predviđena za liječenje (eng. ITT- Intent-to-treat)	0,69 (0,61; 0,78)	0,70 (0,62; 0,79)	0,99 (0,84; 1,17)
Potvrđena cerebrovaskularna neželjena dejstva			
Prema protokolu	0,34 (0,28; 0,42)	0,32 (0,25; 0,40)	1,08 (0,80; 1,46)
Populacija pacijenata predviđena za liječenje (eng. ITT- Intent-to-treat)	0,33 (0,28; 0,39)	0,29 (0,24; 0,35)	1,12 (0,87; 1,44)
Potvrđena periferno vaskularna neželjena dejstva			
Prema protokolu	0,20 (0,15; 0,27)	0,22 (0,17; 0,29)	0,92 (0,63; 1,35)
Populacija pacijenata predviđena za liječenje (eng. ITT- Intent-to-treat)	0,24 (0,20; 0,30)	0,23 (0,18; 0,28)	1,08 (0,81; 1,44)
†Neželjena dejstva na 100 pacijent-godina; CI=interval pouzdanosti n= ukupan broj pacijenata uključen u populaciju prema protokolu			

Prema protokolu: sva neželjena dejstva u okviru ispitivane terapije ili u vremenu od 14 dana nakon prekida terapije (isključeni su pacijenti koji su uzimali < 75% svog ispitivanog lijeka ili koji su uzimali NSAIL-e koji nisu bili ispitivani lijek > 10% vremena).

Populacija pacijenata predviđena za liječenje (eng. ITT- Intent-to-treat): sva potvrđena neželjena dejstva sve do kraja ispitivanja (uključujući pacijente koji su potencijalno bili izloženi intervencijama koje nisu bile dio studije nakon prekida uzimanja ispitivanog lijeka). Ukupan broj randomiziranih pacijenata, n= 17.412 na etorikoksibu i 17.289 na terapiji diklofenakom.

Mortalitet uslijed kardiovaskularnih dejstava, kao i sveukupni mortalitet, bili su slični između grupa liječenih etorikoksibom i diklofenakom.

Kardiorenalna dejstva:

Oko 50% pacijenata uključenih u studiju MEDAL imali su u anamnezi na početku hipertenziju. Tokom studije, incidenca prekida terapije uslijed neželjenih dejstava nastalih uslijed hipertenzije bila je statistički značajno veća kod etorikoksiba nego kod diklofenaka. Incidenca neželjenih dejstava u smislu kongestivne srčane insuficijencije (prekid terapije i ozbiljno neželjeno dejstvo) dešavala se sa sličnom učestalošću kod pacijenata koji su primali etorikoksib u dozi od 60 mg u poređenju sa diklofenakom u dozi od 150 mg, ali je bila veća kod pacijenata koji su primali etorikoksib u dozi od 90 mg u poređenju sa diklofenakom u dozi od 150 mg (statistički značajna razlika za etorikoksib u dozi od 90 mg u odnosu na diklofenak u dozi od 150 mg u grupi MEDAL OA). Incidenca potvrđenih neželjenih dejstava u smislu kongestivne srčane insuficijencije (dejstva koja su bila ozbiljna i rezultirala su hospitalizacijom pacijenta ili odlaskom pacijenta u urgentni centar) nije bila značajno veća kod etorikoksiba u poređenju sa diklofenakom u dozi od 150 mg i ovaj efekat je bio dozno zavisin. Incidenca prekida terapije zbog neželjenih dejstava vezanih za edem bila je veća kod etorikoksiba u poređenju sa diklofenakom u dozi od 150 mg i ovaj efekat je bio dozno zavisin (statistički značajan za etorikoksib od 90 mg, ali ne i za etorikoksib od 60 mg).

Kardiorenalni podaci u EDGE i EDGE II studijama bili su u skladu sa onima opisanim u MEDAL studiji.

U individualnim studijama MEDAL Programa, za etorikoksib (60 mg ili 90 mg) apsolutna incidenca prekida terapije u bilo kojoj terapijskoj grupi bila je do 2,6% za hipertenziju, do 1,9% za edem i do 1,1% za kongestivnu srčanu insuficijenciju, pri čemu je veća učestalost prekida terapije zabilježena kod etorikoksiba u dozi od 90 mg nego kod etorikoksiba u dozi od 60 mg.

MEDAL Program - rezultati gastrointestinalne podnošljivosti

Značajno niža učestalost prekida terapije za bilo koje kliničko gastrointestinalno neželjeno dejstvo (npr. dispepsija, abdominalni bol, ulkus) uočena je kod etorikoksiba u poređenju sa diklofenakom u sve tri studije MEDAL Programa. Učestalost prekida terapije uslijed neželjenih kliničkih gastrointestinalnih dejstava na 100 pacijent-godina, a tokom cijelog perioda studije bila je: 3,23 za etorikoksib i 4,96 za diklofenak u MEDAL studiji; 9,12 za etorikoksib i 12,28 za diklofenak u EDGE studiji i 3,71 za etorikoksib i 4,81 za diklofenak u EDGE II studiji.

MEDAL Program - rezultati sigurnosti koji se odnose na gastrointestinalni trakt:

Cjelokupna dejstva na nivou gornjeg dijela GIT-a definisana su kao perforacije, ulceri i krvarenja. Podgrupu cjelokupnih neželjenih dejstava u gornjem dijelu GIT-a za koja se smatra da su komplikovana čine perforacije, opstrukcije i komplikovana krvarenja; podgrupu nekomplikovanih dejstava u gornjem dijelu GIT-a čine nekomplikovana krvarenja i nekomplikovani ulceri. Značajno manja učestalost ukupnih dejstava u gornjem dijelu GIT-a zabilježena je pri primjeni etorikoksiba u odnosu na primjenu diklofenaka. Nije bilo značajne razlike između etorikoksiba i diklofenaka u učestalosti komplikovanih dejstava. U podgrupi neželjenih dejstava u vezi sa krvarenjem u gornjem dijelu GIT-a (komplikovana i nekomplikovana) nije bilo značajne razlike između primjene etorikoksiba i diklofenaka. Prednost etorikoksiba u poređenju sa diklofenakom u smislu efekata na gornji dio GIT-a, a kod pacijenata koji su istovremeno koristili acetilsalicilnu kiselinu u niskim dozama (oko 33% pacijenata), nije bila statistički značajna.

Učestalost potvrđenih komplikovanih i nekomplikovanih kliničkih dejstava u gornjem dijelu GIT-a na 100 pacijent-godina (perforacije, ulceracije i krvarenja - PUK) bila je 0,67 (95% CI 0,57; 0,77) za etorikoksib i 0,97 (95% CI 0,85; 1,10) za diklofenak, iz čega proizilazi da je relativni rizik 0,69 (95% CI 0,57; 0,83).

Procijenjena je i učestalost potvrđenih dejstava u gornjem dijelu GIT-a kod pacijenata starije životne dobi i najveće smanjenje zabilježeno je kod pacijenata starosti \geq 75 godina (1,35 (95% CI 0,94; 1,87) u odnosu na 2,78 (95% CI 2,14; 3,56)) dejstava na 100 pacijent-godina za etorikoksib, odnosno diklofenak.

Učestalost potvrđenih kliničkih dejstava u donjem dijelu GIT-a (perforacija tankog ili debelog crijeva, opstrukcija ili krvarenje - POK) nije bila značajno različita između etorikoksiba i diklofenaka.

MEDAL Program - rezultati sigurnosti koji se odnose na jetru

Primjena etorikoksiba je bila povezana sa statistički značajno rjeđim prekidom učešća u ispitivanju zbog neželjenih dejstava na jetru, u odnosu na primjenu diklofenaka. U zbirnim rezultatima MEDAL Programa, 0,3% pacijenata koji su primali etorikoksib i 2,7% pacijenata koji su primali diklofenak, prekinuli su terapiju zbog pojave neželjenih dejstava na jetru. Učestalost na 100 pacijent-godina bila je 0,22 za etorikoksib i 1,84 za diklofenak ($p < 0,001$ za etorikoksib u odnosu na diklofenak). Međutim, većina neželjenih dejstava na jetru u okviru MEDAL programa nije bila ozbiljna.

Dodatni podaci o sigurnosti - trombotička kardiovaskularna dejstva

U kliničkim studijama, isključujući studije MEDAL Programa, oko 3.100 pacijenata je primalo etorikoksib u dozi od ≥ 60 mg na dan u trajanju od 12 sedmica ili duže. Nije zabilježena vidljiva razlika u učestalosti potvrđenih ozbiljnih trombotskih kardiovaskularnih dejstava između pacijenata koji su primali etorikoksib u dozi od ≥ 60 mg na dan, onih koji su primali placebo ili onih koji su primali NSAIL osim naproksena. Međutim, učestalost ovih dejstava bile su veće kod pacijenata koji su primali etorikoksib u poređenju sa onima koji su primali naproksen u dozi od 500 mg dva puta dnevno. Razlika u antitrombotičkoj aktivnosti između nekih NSAIL-a koji inhibiraju COX-1 i selektivnih inhibitora izoenzima COX-2 može da bude klinički značajna kod pacijenata sa rizikom od razvoja trombo-embolijskih događaja. Selektivni COX-2 inhibitori smanjuju stvaranje sistemskog (a time vjerovatno i endotelnog) prostaciklina, a da pri tome ne utiču na tromboksan u trombocitima. Klinički značaj ovih zapažanja nije do sada potvrđen.

Dodatni podaci o sigurnosti - neželjena dejstva na nivou gastrointestinalnog trakta

U dvije 12-sedmične, dvostruko slijepo, endoskopske studije, kumulativna incidenca gastroduodenalnih ulceracija bila je značajno manja kod pacijenata koji su primali etorikoksib u dozi od 120 mg jednom dnevno nego kod pacijenata koji su primali naproksen u dozi od 500 mg dva puta na dan ili ibuprofen u dozi od 800 mg tri puta na dan. Etorikoksib je, u poređenju sa grupom koja je primala placebo, imao veću incidencu ulceracija.

Ispitivanje bubrene funkcije kod osoba starije životne dobi

U randomizovanom, dvostruko slijepom, placebo kontrolisanom ispitivanju paralelnih grupa, procijenjeni su efekti 15-dnevne terapije etorikoksibom u dozi od 90 mg, celekoksibom u dozi od 200 mg dva puta na dan, naproksenom u dozi od 500 mg dva puta na dan i placebo na izlučivanje natrijuma urinom, krvni pritisak, i druge parametre bubrene funkcije kod ispitanika između 60 i 85 godina starosti kod kojih je unos natrijuma putem hrane ograničen na 200 mEq na dan. Etorikoksib, celekoksib i naproksen ispoljili su slične efekte na izlučivanje natrijuma urinom, tokom dvije sedmice terapije. U odnosu na placebo, sva tri aktivna komparatora su dovela do povećanja sistolnog krvnog pritiska; međutim, 14.-og dana terapije, povećanje krvnog pritiska pri primjeni etorikoksiba bilo je statistički značajno u poređenju sa primjenom celekoksiba i naproksena (srednja promjena od početne vrijednosti sistolnog krvnog pritiska: etorikoksib 7,7 mmHg, celekoksib 2,4 mmHg, naproksen 3,6 mmHg).

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Eterokoksib se nakon peroralne primjene dobro apsorbuje. Apsolutna bioraspoloživost iznosi približno 100%. Nakon primjene doze od 120 mg jednom dnevno, u stanju dinamičke ravnoteže, natašte, kod odraslih osoba, za postizanje maksimalne koncentracije u plazmi (geometrijska srednja vrijednost $C_{max} = 3,6 \mu\text{g/ml}$) bilo je potrebno oko jedan sat (T_{max}). Srednja geometrijska vrijednost površine ispod krive (PIK_{0-24h}) iznosila je $37,8 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Farmakokinetika etorikoksiba je linearna za cjeli raspon kliničkih doza.

Primjena etorikoksiba u dozi od 120 mg sa hranom (punomasni obrok) nije uticala na stepen apsorpcije etorikoksiba. Međutim, promijenila se brzina resorpcije što je dovelo do 36%-tnog sniženja vrijednosti C_{max} i 16 od 19 povećanja vrijednosti T_{max} za 2 sata. Ovi podaci se ne smatraju klinički značajnim. U kliničkim ispitivanjima, etorikoksib je primjenjivan bez obzira na unos hrane.

Distribucija

U opsegu koncentracija od 0,05 do 5 $\mu\text{g/ml}$ oko 92% etorikoksiba se vezuje za proteine plazme kod čovjeka. Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (V_{dss}) kod ljudi je iznosio oko 120 l.

Etorikoksib prolazi kroz placentarnu barijeru kod ženki pacova i ženki kunića, a kod pacova prolazi i kroz krvno-moždanu barijeru.

Metabolizam

Etorikoksib se u visokom stepenu metaboliše, a manje od 1% izvornog lijeka može da se pronađe u urinu. Glavni metabolički put kojim nastaje 6'-hidroksimetilni derivat katalizuju CYP enzimi. Izgleda da izoenzim CYP3A4 učestvuje u metabolizmu etorikoksiba *in vivo*. Istraživanja *in vitro* ukazuju na to da i CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 i CYP2C19 takođe mogu da katalizuju glavni metabolički put ali do sada nisu istraženi njihovi kvantitativni efekti *in vivo*.

Kod čovjeka je uočeno pet metabolita. Glavni metabolit je 6'-karboksil kiselinski derivat etorikoksiba koji nastaje daljom oksidacijom 6'-hidroksimetil derivata. Ti glavni metaboliti lijeka ili nisu pokazali mjerljivu aktivnost ili su imali vrlo slabu aktivnost kao COX-2 inhibitori. Nijedan od tih metabolita ne inhibira COX-1.

Eliminacija

Nakon intravenske primjene jednokratne doze od 25 mg radioaktivno-obilježenog etorikoksiba kod zdravih ispitanika, 70% radioaktivnosti je nađeno u urinu, a 20% u fecesu, uglavnom u obliku metabolita. Manje od 2% nađeno je u nepromijenjenom obliku. Etorikoksib se iz organizma izlučuje gotovo isključivo metabolizmom putem bubrega. Koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže etorikoksiba postižu se unutar sedam dana pri primjeni doze od 120 mg jednom dnevno uz odnos akumulacije od oko 2, što odgovara poluvremenu eliminacije od oko 22 sata. Procijenjuje se da je klirens lijeka iz plazme oko 50 ml/min nakon intravenske primjene doze od 25 mg.

Karakteristike kod pacijenata

Pacijenti starije životne dobi: Farmakokinetika lijeka kod pacijenata starije životne dobi (65 godina i stariji) slična je onoj kod mlađih osoba.

Pol: Farmakokinetika etorikoksiba je slična kod žena i muškaraca.

Oštećenje jetre: Srednja vrijednost PIK-a kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre (klasa 5-6 prema Child-Pugh klasifikaciji) koji su primali etorikoksib u dozi od 60 mg jednom dnevno bila je za oko 16% veća nego kod zdravih ispitanika na istom režimu. Srednja vrijednost PIK-a kod pacijenata sa umjerenim oštećenjem funkcije jetre (klase 7-9 prema Child-Pugh klasifikaciji) koji su primali etorikoksib u dozi od 60 mg svaki drugi dan bila je slična onoj kod zdravih ispitanika koji su primali etorikoksib u dozi od 60 mg jednom dnevno; etorikoksib u dozi od 30 mg jednom dnevno nije ispitan u ovoj populaciji. Nema kliničkih ili farmakokinetičkih podataka kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (klasa \geq 10 prema Child-Pugh klasifikaciji) (vidjeti Odjeljke 4.2 i 4.3.).

Oštećenje bubrega: Kod pacijenata sa umjerenom do teškom insuficijencijom bubrega i kod pacijenata sa terminalnim stadijumom oboljenja bubrega, koji su na hemodijalizi, farmakokinetika jednokratne doze etorikoksiba od 120 mg nije bila značajno različita od one kod zdravih dobrovoljaca. Hemodijaliza je samo zanemarljivo doprinijela eliminaciji lijeka (klirens putem dijalize je oko 50 ml/min) (vidjeti Odjeljke 4.3 i 4.4.).

Pedijatrijski pacijenti: Farmakokinetika etorikoksiba kod pedijatrijskih pacijenata (mlađih od 12 godina) nije ispitivana.

U farmakokinetičkoj studiji etorikoksiba kod adolescenata (n=16) (uzrasta od 12 do 17 godina), farmakokinetika kod adolescenata sa tjelesnom masom od 40 do 60 kg koji su primali etorikoksib u dozi od 60 mg jednom dnevno i farmakokinetika kod adolescenata težih od 60 kg koji su primali etorikoksib u dozi od 90 mg jednom dnevno bila je slična farmakokinetici kod odraslih osoba koji su primali etorikoksib u dozi od 90 mg jednom dnevno. Sigurnost i efektivnost etorikoksiba kod pedijatrijskih pacijenata nije utvrđena (vidjeti Odjeljak 4.2).

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U pretkliničkim studijama etorikoksib nije ispoljio genotoksični efekat. Kod miševa nije uočen karcinogeni efekat. Nakon dvogodišnje svakodnevne primjene doza dva puta većih od dnevne doze za ljude (90 mg), na osnovu sistemske izloženosti, kod pacova je došlo do razvoja hepatocelularnog adenoma i adenoma folikularnih ćelija štitne žlijezde. Smatra se da su hepatocelularni adenomi i adenomi folikularnih ćelija

štitne žlijezde posljedica indukcije CYP enzima u jetri, mehanizma koji je specifičan za pacove. Primjena etorikoksiba kod ljudi nije uzrokovala indukciju enzima CYP3A u jetri.

Kod pacova, gastrointestinalna toksičnost etorikoksiba je rasla sa povećanjem doze i vremenom izloženosti. U ispitivanju toksičnosti u trajanju od 14 sedmica, kod izloženosti etorikoksibu većoj od one uočene kod ljudi pri terapijskim dozama, etorikoksib je uzrokovao ulceracije u gastrointestinalnom traktu. U ispitivanjima toksičnosti u trajanju od 53 i 106 sedmica, zabilježeni su ulkusi u gastrointestinalnom traktu nakon izloženosti etorikoksibu koja je bila uporediva sa izloženošću kod ljudi nakon primjene terapijskih doza. Kod veće izloženosti etorikoksibu, kod pasa su zabilježeni poremećaji u gastrointestinalnom traktu i bubrezima. Etorikoksib nije ispoljio teratogeno dejstvo u ispitivanjima reproduktivne toksičnosti kod pacova u dozama od 15 mg/kg na dan (doza koja kod pacova odgovara dozi od oko 1,5 puta većoj od preporučene dnevne doze za čovjeka koja iznosi 90 mg kod sistemske primjene). Kod kunića je zabilježen porast kardiovaskularnih malformacija povezan sa primjenom lijeka pri izloženosti koja je bila niža od kliničke izloženosti kod primjene dnevne doze za ljude (90 mg). Međutim, nisu zabilježene spoljašnje malformacije ili malformacije skeleta fetusa povezane sa primjenom lijeka. Kod pacova i kunića je zabilježen dozno zavisani porast pobačaja nakon izloženosti koja je bila 1,5 puta veća ili jednaka izloženosti kod ljudi (vidjeti Odjeljke 4.3 i 4.6).

Etorikoksib se izlučuje u mlijeko ženki pacova u koncentracijama koje su približno dva puta više od onih u plazmi. Kod mladunčadi ženki pacova koje su za vrijeme laktacije primale etorikoksib zabilježen je gubitak tjelesne mase.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Spisak pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

Kalcij hidrogenfosfat, bezvodni
Celuloza, mikrokristalna
Kroskarmeloza natrij
Silicij dioksid koloidni bezvodni
Talk
Magnezij stearat

Film obloga:

Hipromeloza
Hidroksipropilceluloza
Makrogol 6000
Talk
Titanij dioksid E171
Tablete od 60 mg takođe sadrže i željezo (III) oksid, smeđi E172, tablete od 90 mg sadrže željezo (III) oksid, žuti E172.

6.2. Inkopatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok upotrebe

2 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek čuvati na temperaturi do 30°C.

6.5. Vrsta i sadržaj pakovanja

Doloxib 60 mg i 90 mg film-tablete :
Kutija sa 14 film tableta (7 film tableta u blisteru; 2 OPA/Al/PVC/Al blistera)

6.6. Posebne mjere odlaganja i rukovanja lijekom

Bez posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je odložiti u skladu s nacionalnim propisima.

6.7. Režim izdavanja

Rp - Lijek se izdaje uz lječarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište). PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka upromet) I NOSILAC ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Proizvođač (administrativno sjedište)

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
10237 Prag - 10 Dolní Měcholupy
Češka Republika

Proizvođač gotovog lijeka

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Praha 10
Dolní Měcholupy
Češka Republika

S.C Zentiva S.A.
B-dul Theodor Pallady nr. 50, sector 3
Bukurešt, cod 032266
Rumunija

Winthrop Arzneimittel GmbH
Brüningstraße 50
65926 Frankfurt am Main
Njemačka

Nosilac odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Zentiva Pharma d.o.o.
Fra Anđela Zvizdovića 1
71000 Sarajevo
Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

DOLOXIB, 60 mg/1 tableta, film-tableta, 14 film-tableta (2 OPA/AI/PVC/AI blistera sa 7 tableta), u kutiji;
broj dozvole: 04-07.3-1-13124/21 od 28.11.2024. god.

DOLOXIB, 90 mg/1 tableta, film-tableta, 14 film-tableta (2 OPA/AI/PVC/AI blistera sa 7 tableta), u kutiji;
broj dozvole: 04-07.3-1-13125/21 od 28.11.2024. god.