

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Kostarox 60 mg filmom obložene tablete

Kostarox 90 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka filmom obložena tableta sadrži 60 mg etorikoksiba.

#### Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Svaka filmom obložena tableta sadrži 1,06 mg laktoze (u obliku laktoze hidrata)

Svaka filmom obložena tableta sadrži 90 mg etorikoksiba.

#### Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Svaka filmom obložena tableta sadrži 1,60 mg laktoze (u obliku laktoze hidrata)

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Tablete od 60 mg:

Tamnozeleno, okrugle, bikonveksne, filmom obložene tablete, promjera 6,5 mm

Tablete od 90 mg:

Bijele, okrugle, bikonveksne, filmom obložene tablete, promjera 7,5 mm

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Kostarox je indiciran u odraslih i adolescenata u dobi od 16 godina i starijih za ublažavanje simptoma osteoartritisa (OA), reumatoidnog artritisa (RA), ankilozantnog spondilitisa te boli i znakova upale povezanih s akutnim uričnim artritisom (gihtom).

Kostarox je indiciran u odraslih i adolescenata u dobi od 16 godina i starijih za kratkotrajno liječenje umjereno jake boli povezane sa stomatološkim kirurškim zahvatom.

Odluka o propisivanju selektivnog COX-2 inhibitora treba biti zasnovana na procjeni ukupnih rizika za svakog bolesnika pojedinačno (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

## 4.2 Doziranje i način primjene

### Doziranje

Kardiovaskularni rizici etorikoksiba mogu se povećati primjenom viših doza i duljim trajanjem izloženosti etorikoksibu, pa liječenje treba ograničiti na najkraće moguće trajanje i najnižu učinkovitu dnevnu dozu lijeka. Periodično treba ponovno razmotriti potrebu bolesnika za ublažavanjem simptoma i odgovor bolesnika na liječenje, posebno u bolesnika s osteoartritisom (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.8 i 5.1).

#### *Osteoartritis*

Preporučena doza je 30 mg jedanput na dan. U nekih bolesnika u kojih nije ostvareno zadovoljavajuće ublažavanje simptoma, povišenje doze na 60 mg jedanput na dan može povećati djelotvornost. Ukoliko ne dođe do poboljšanja potrebno je razmotriti druge načine liječenja.

Kostarox filmom obložene tablete dostupne su u jačinama 60 mg i 90 mg, stoga preporučenu dozu nije moguće postići ovim lijekom. Preporučena doza može se postići lijekovima drugih proizvođača koji sadrže etorikoksib.

#### *Reumatoidni artritis*

Preporučena doza je 60 mg jedanput na dan. U nekih bolesnika u kojih nije ostvareno zadovoljavajuće ublaženje simptoma, povišenje doze na 90 mg jedanput na dan može povećati djelotvornost. Jednom kada je pacijent klinički stabilan, smanjivanje doze do 60 mg jedanput na dan može biti prikladno. Ukoliko ne dođe do poboljšanja, potrebno je razmotriti druge načine liječenja.

#### *Ankilozantni spondilitis*

Preporučena doza je 60 mg jedanput na dan. U nekih bolesnika u kojih nije ostvareno zadovoljavajuće ublaženje simptoma, povišenje doze na 90 mg jedanput na dan može povećati djelotvornost. Jednom kada je pacijent klinički stabilan, smanjivanje doze do 60 mg jedanput na dan može biti prikladno. Ukoliko ne dođe do poboljšanja, potrebno je razmotriti druge načine liječenja.

#### *Akutna bolna stanja*

Za akutna bolna stanja, etorikoksib se smije primjenjivati samo u razdoblju akutnih simptoma.

#### *Akutni urični artritis*

Preporučena doza je 120 mg jedanput na dan. U kliničkim je ispitivanjima akutnog uričnog artritisa etorikoksib bio primjenjivan tijekom 8 dana.

#### *Bol poslije stomatološkog kirurškog zahvata*

Preporučena doza je 90 mg jedanput na dan, najduže 3 dana. Nekim bolesnicima može biti potrebna i neka druga postoperativna analgezija uz Kostarox tijekom trodnevnog perioda liječenja.

Primjena viših doza od onih preporučenih za pojedinu indikaciju ili nije pokazala dodatnu djelotvornost ili nije ispitivana. Zbog toga:

Doza za OA ne smije biti viša od 60 mg na dan.

Doza za RA i ankilozantni spondilitis ne smije biti viša od 90 mg na dan.

Doza za akutni urični artritis ne smije biti viša od 120 mg na dan, najduže 8 dana liječenja.

Doza za akutnu bol poslije stomatološkog kirurškog zahvata ne smije biti viša od 90 mg na dan, najduže 3 dana.

## Posebne populacije

### *Stariji bolesnici*

Nije potrebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika. Kao i pri primjeni drugih lijekova, potreban je oprez u starijih bolesnika (vidjeti dio 4.4).

### *Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre*

U bolesnika s blagim poremećajem funkcije jetre (Child-Pugh stupanj 5-6), bez obzira na indikaciju, ne smije se prekoračiti doza od 60 mg jedanput na dan. U bolesnika s umjerenim poremećajem funkcije jetre (Child-Pugh stupanj 7-9), bez obzira na indikaciju, ne smije se prekoračiti doza od 30 mg jedanput na dan.

Budući da su klinička iskustva ograničena, posebno u bolesnika s umjerenim poremećajem funkcije jetre, savjetuje se oprez. Nema kliničkog iskustva u liječenju bolesnika s teškim poremećajem funkcije jetre (Child-Pugh stupanj  $\geq 10$ ); stoga je primjena lijeka u tih bolesnika kontraindicirana (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2).

### *Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega*

U bolesnika s klirensom kreatinina  $\geq 30$  ml/min nije potrebno prilagođavati dozu lijeka (vidjeti dio 5.2). Primjena etorikoksiba u bolesnika s klirensom kreatinina  $< 30$  ml/min je kontraindicirana (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

### *Pedijatrijska populacija*

Primjena etorikoksiba u djece i adolescenata mlađih od 16 godina je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

## Način primjene

Kostarox se primjenjuje oralno i može se uzimati s hranom ili bez nje. Nastup učinka lijeka može biti brži ako se Kostarox uzme bez hrane. To treba uzeti u obzir kad je potrebno brzo ublažiti simptome.

## **4.3 Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Aktivni peptički ulkus ili aktivno krvarenje u probavnom sustavu.
- Bolesnici u kojih su se, nakon uzimanja acetilsalicilatne kiseline ili nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL) uključujući inhibitore COX-2 (ciklooksigenaze-2), pojavili bronhospazam, akutni rinitis, nosni polipi, angioedem, urtikarija ili alergijske reakcije.
- Trudnoća i dojenje (vidjeti dijelove 4.6 i 5.3).
- Teški poremećaj funkcije jetre (albumin u serumu  $< 25$  g/l ili Child-Pugh stupanj  $\geq 10$ ).
- Procijenjeni bubrežni klirens kreatinina  $< 30$  ml/min.
- Djeca i adolescenti mlađi od 16 godina.
- Upalna bolest crijeva.
- Kongestivno zatajenje srca (NYHA II-IV).
- Bolesnici s hipertenzijom u kojih su vrijednosti krvnog tlaka trajno povišene iznad 140/90 mm Hg i u kojih krvni tlak nije odgovarajuće kontroliran.

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

#### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

##### *Učinci u probavnom sustavu*

U bolesnika liječenih etorikoksibom zabilježene su komplikacije u gornjem dijelu probavnog sustava (perforacije, ulceracije ili krvarenja [PUK]), od kojih su neke bile sa smrtnim ishodom.

Preporučuje se oprez kod primjene nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL) u liječenju bolesnika s najvećim rizikom od razvoja komplikacija probavnoga sustava; u starijih osoba, u bolesnika koji istodobno uzimaju druge NSAIL-e ili acetilsalicilatnu kiselinu ili u bolesnika koji u anamnezi imaju bolesti probavnog sustava kao što su ulceracije i krvarenja u probavnom sustavu.

Rizik za razvoj nuspojava u probavnom sustavu (gastrointestinalne ulceracije ili druge gastrointestinalne komplikacije) dodatno se povećava istodobnim uzimanjem etorikoksiba s acetilsalicilatnom kiselinom (čak i u niskim dozama). U dugotrajnim kliničkim ispitivanjima nisu utvrđene značajne razlike u sigurnosti primjene vezane za probavni sustav između selektivnih COX-2 inhibitora plus acetilsalicilatna kiselina naspram NSAIL-a plus acetilsalicilatna kiselina (vidjeti dio 5.1).

##### *Kardiovaskularni učinci*

Klinička ispitivanja upućuju na to da je primjena lijekova iz skupine selektivnih COX-2 inhibitora u usporedbi s placebom i nekim NSAIL-ima može biti povezana s povećanim rizikom od događaja vezanih uz trombozu (posebno s infarktomiokarda i moždanim udarom). Kardiovaskularni rizici mogu se povećati primjenom viših doza i duljim trajanjem izloženosti etorikoksibu, pa primjenu stoga treba ograničiti na najkraće moguće trajanje i najnižu djelotvornu dnevnu dozu lijeka. Periodično treba ponovno razmotriti potrebu bolesnika za ublažavanjem simptoma i odgovor bolesnika na liječenje, posebno u bolesnika s osteoartritisom (vidjeti dijelove 4.2, 4.3, 4.8 i 5.1).

Bolesnici sa značajnim čimbenicima rizika za kardiovaskularne događaje (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, dijabetes melitus, pušenje) trebaju biti liječeni etorikoksibom tek nakon pažljivog razmatranja (vidjeti dio 5.1).

Selektivni COX-2 inhibitori nisu zamjena za acetilsalicilatnu kiselinu u profilaksi kardiovaskularnih tromboembolijskih bolesti, jer nemaju inhibitorni učinak na agregaciju trombocita. Stoga se ne smije prekidati liječenje inhibitorima agregacije trombocita (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

##### *Učinci na bubrege*

Prostaglandini u bubrezima mogu imati kompenzatornu ulogu u održavanju prokrvljenosti bubrega. Stoga u stanjima s kompromitiranom prokrvljenošću bubrega, primjena etorikoksiba može smanjiti stvaranje prostaglandina i, sekundarno tome, smanjiti protok krvi u bubrezima te tako smanjiti funkciju bubrega. Bolesnici s najvećim rizikom od ovih događaja su oni s postojećim značajnim oštećenjem funkcije bubrega, nekompenziranom zatajenjem srca ili cirozom. Stoga u ovih bolesnika treba razmotriti praćenje funkcije bubrega.

##### *Retencija tekućine, edem i hipertenzija*

Kao i kod drugih lijekova koji inhibiraju sintezu prostaglandina, u bolesnika koji su uzimali etorikoksib primijećeni su retencija tekućine, edem i hipertenzija. Svi nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL), uključujući i etorikoksib, mogu biti povezani s novonastalim ili rekurentnim kongestivnim zatajenjem srca. Podaci o odgovoru u bolesnika ovisno o primijenjenoj dozi etorikoksiba prikazani su u dijelu 5.1. Potreban je oprez u bolesnika sa zatajenjem srca, disfunkcijom lijeve klijetke ili hipertenzijom u anamnezi i u bolesnika s postojećim edemom iz bilo kojeg drugog razloga. Pojave li se klinički pokazatelji pogoršanja stanja u ovih bolesnika, moraju se poduzeti odgovarajuće mjere, uključujući prekid liječenja etorikoksibom.

Primjena etorikoksiba može biti povezana s težim oblikom i učestalijom hipertenzijom nego pri primjeni nekih drugih NSAIL-a i selektivnih COX-2 inhibitora, posebno pri primjeni visokih doza lijeka. Stoga hipertenzija mora biti kontrolirana prije početka liječenja etorikoksibom (vidjeti dio 4.3), a u vrijeme liječenja posebnu pažnju treba obratiti na praćenje krvnog tlaka. Krvni tlak se mora pratiti unutar dva tjedna od početka liječenja, a nakon toga periodično. Dođe li do značajnijeg porasta krvnoga tlaka, treba razmotriti uvođenje alternativne terapije.

#### *Učinci na jetru*

Povišene vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT) i/ili aspartat aminotransferaze (AST) (približno tri ili više puta iznad gornje granice normale) prijavljene su u oko 1 % bolesnika koji su sudjelovali u kliničkim ispitivanjima s etorikoksibom u dozama od 30, 60 i 90 mg na dan u trajanju do godine dana.

Sve bolesnike sa simptomima i/ili znakovima koji upućuju na poremećaj funkcije jetre ili one s promijenjenim testovima funkcije jetre treba nadzirati. Ako se pojave znakovi insuficijencije jetre ili se trajno promijene nalazi testova funkcije jetre (triput viši od gornje granice normale), liječenje etorikoksibom mora se prekinuti.

#### *Opći učinci*

Ako za trajanja liječenja dođe do pogoršanja funkcije bilo kojeg spomenutog organskog sustava, moraju se poduzeti odgovarajuće mjere i mora se razmotriti prekid liječenja etorikoksibom. Za trajanja liječenja etorikoksibom odgovarajući liječnički nadzor treba se osigurati u starijih osoba i bolesnika s poremećajem funkcije bubrega, jetre ili srca.

Potreban je oprez pri započinjanju liječenja etorikoksibom u dehidriranih bolesnika. Preporučuje se rehidrirati bolesnike prije početka liječenja etorikoksibom

Nakon stavljanja lijeka u promet, teške kožne reakcije, od kojih su neke bile sa smrtnim ishodom, uključujući eksfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu bile su prijavljene kao vrlo rijetke nuspojave povezane s primjenom nekih selektivnih inhibitora COX-2 i NSAIL-a (vidjeti dio 4.8). Čini se da je najveći rizik od ovih nuspojava na početku liječenja; u većini su se slučajeva reakcije javile u prvom mjesecu liječenja. U bolesnika koji su primali etorikoksib bile su prijavljene ozbiljne reakcije preosjetljivosti (kao što su anafilaksija i angioedem) (vidjeti dio 4.8). Primjena nekih selektivnih COX-2 inhibitora bila je povezana s povećanim rizikom od kožnih reakcija u bolesnika s alergijom na neki lijek u anamnezi. Pri prvoj pojavi kožnog osipa, mukoznih lezija ili bilo kojih drugih znakova preosjetljivosti liječenje etorikoksibom treba prekinuti.

Etorikoksib može maskirati vrućicu i druge znakove upale.

Potreban je oprez kod istodobne primjene etorikoksiba s varfarinom ili drugim oralnim antikoagulansima (vidjeti dio 4.5).

Primjena etorikoksiba, kao i bilo kojeg drugog lijeka za koji se zna da inhibira ciklooksigenazu/sintezu prostaglandina, ne preporučuje se u žena koje pokušavaju zatrudnjeti (vidjeti dijelove 4.6, 5.1 i 5.3).

Kostarox filmom obložene tablete sadrže laktozu i natrij. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po film-obloženoj tableti, tj. zanemarive količine natrija.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

### Farmakodinamičke interakcije

*Oralni antikoagulansi:* u ispitanika koji trajno primaju varfarin, a čije je stanje stabilno, primjena etorikoksiba u dozi od 120 mg na dan bila je povezana s oko 13 %-tnim povećanjem protrombinskog vremena (engl. *International Normalized Ratio*, INR). Stoga u bolesnika koji uzimaju oralne antikoagulanse treba pomno pratiti protrombinsko vrijeme INR, posebno u prvim danima liječenja etorikoksibom ili nakon promjene doze etorikoksiba (vidjeti dio 4.4).

*Diuretici, ACE inhibitori i antagonisti angiotenzin II receptora:* NSAIL-i mogu smanjiti učinak diuretika i drugih antihipertenziva. Istodobna primjena ACE inhibitora ili antagonista angiotenzin II receptora i inhibitora ciklooksigenaze može u nekih bolesnika s kompromitiranom funkcijom bubrega (npr. u dehidriranih ili starijih bolesnika s kompromitiranom funkcijom bubrega) dovesti do njezina daljnjeg pogoršanja, uključujući mogućnost akutnog zatajenja bubrega, koje je obično reverzibilno. Ove se interakcije moraju razmotriti u bolesnika koji istodobno s etorikoksibom uzimaju ACE inhibitore ili antagoniste angiotenzin II receptora. Stoga je kod kombinirane primjene potreban oprez, posebno u starijih osoba. Treba osigurati primjerenu hidrataciju bolesnika, a potrebno je razmotriti i kontrolu funkcije bubrega nakon uvođenja istodobnog liječenja, i periodično za njezina trajanja.

*Acetilsalicilatna kiselina:* u ispitivanju provedenom u zdravih ispitanika, u stanju dinamičke ravnoteže, etorikoksib u dozi od 120 mg jedanput na dan nije utjecao na inhibitorni učinak acetilsalicilatne kiseline na agregaciju trombocita (doza od 81 mg jedanput na dan). Etorikoksib se može primjenjivati istodobno s acetilsalicilatnom kiselinom u dozama koje se daju u kardiovaskularnoj profilaksi (niske doze acetilsalicilatne kiseline). Međutim, u usporedbi s primjenom etorikoksiba u monoterapiji, istodobna primjena niskih doza acetilsalicilatne kiseline i etorikoksiba može povećati učestalost ulceracija u probavnom sustavu ili drugih komplikacija. Ne preporučuje se istodobna primjena etorikoksiba s acetilsalicilatnom kiselinom u dozama višim od onih koje se primjenjuju za kardiovaskularnu profilaksu ili s drugim NSAIL-ima (vidjeti dijelove 5.1 i 4.4).

*Ciklosporin i takrolimus:* premda nisu ispitane interakcije ovih lijekova s etorikoksibom, istodobna primjena ciklosporina ili takrolimusa s bilo kojim NSAIL-om može povećati nefrotoksični učinak ciklosporina ili takrolimusa. Pri kombiniranoj primjeni jedne od ove dvije djelatne tvari i etorikoksiba treba nadzirati funkciju bubrega.

### Farmakokinetičke interakcije

#### *Učinak etorikoksiba na farmakokinetiku drugih lijekova*

*Litij:* NSAIL-i smanjuju izlučivanje litija bubrezima i time povećavaju njegove vrijednosti u plazmi. Stoga, prema potrebi, treba pomno kontrolirati litij u krvi i prilagođavati njegovu dozu u vrijeme primjene kombinirane terapije i nakon prestanka primjene NSAIL-a.

*Metotreksat:* u dva su ispitivanja promatrani učinci etorikoksiba u dozama od 60, 90 ili 120 mg primjenjivanog jedanput na dan tijekom sedam dana u bolesnika koji su u liječenju reumatoidnog artritisa primali metotreksat u dozama od 7,5 do 20 mg jedanput na tjedan. U dozama od 60 i 90 mg etorikoksib nije imao učinka na koncentraciju metotreksata u plazmi niti na njegov bubrežni klirens. U jednom ispitivanju etorikoksib u dozi od 120 mg nije imao učinka na koncentraciju metotreksata u plazmi, dok je u drugome povećao njegovu koncentraciju za 28 % i smanjio njegov bubrežni klirens za 13 %. Stoga se kod istodobne primjene s etorikoksibom preporučuje odgovarajuće praćenje toksičnih učinaka povezanih s metotreksatom.

*Oralni kontraceptivi:* istodobna primjena etorikoksiba u dozi od 60 mg s oralnim kontraceptivima koji sadrže 35 mikrograma etinilestradiola (EE) i 0,5 do 1 mg noretindrona u trajanju od 21 dan povisila je  $AUC_{0-24h}$  etinilestradiola u stanju dinamičke ravnoteže za 37 %. Primjena etorikoksiba u dozi od 120 mg s istim oralnim kontraceptivom istodobno ili u razmaku od 12 sati povisila je  $AUC_{0-24h}$  etinilestradiola u stanju dinamičke ravnoteže za 50 do 60 %. Ovo povišenje koncentracije etinilestradiola treba imati na umu pri izboru oralnog kontraceptiva kod istodobne primjene s etorikoksibom. Porast izloženosti etinilestradiolu može povećati učestalost nuspojava povezanih s

primjenom oralnih kontraceptiva (npr. venski tromboembolijski događaji u žena u rizičnim skupinama).

*Hormonsko nadomjesno liječenje (HNL):* primjena etorikoksiba u dozi od 120 mg s hormonskim nadomjesnim liječenjem koje se sastoji od konjugiranog estrogena (0,625 mg konjugiranog estrogena) tijekom 28 dana povisila je prosječni  $AUC_{0-24h}$  u stanju dinamičke ravnoteže nekonjugiranog estrona (41%), ekvilina (76 %) i 17- $\beta$ -estradiola (22 %). Učinci preporučenih doza etorikoksiba za kronično liječenje (30, 60 i 90 mg) nisu ispitivani. Učinci etorikoksiba u dozi od 120 mg na izloženost ( $AUC_{0-24h}$ ) ovim estrogenim komponentama konjugiranog estrogena bili su manji od polovice učinka zabilježenih kod primjene konjugiranog estrogena u monoterapiji i kada je njegova doza bila povišena s 0,625 na 1,25 mg. Nije poznata klinička važnost zapaženog povišenja, a primjena viših doza konjugiranog estrogena u kombinaciji s etorikoksibom nije ispitana. Ova povišenja koncentracije estrogena treba uzeti u obzir pri izboru hormonske terapije u postmenopauzi koja bi se primjenjivala u kombinaciji s etorikoksibom jer povišenje izloženosti estrogenu može povećati rizik od nuspojava povezanih s hormonskim nadomjesnim liječenjem.

*Prednizon/prednizolon:* u ispitivanjima interakcija lijekova, etorikoksib nije pokazao klinički značajne učinke na farmakokinetiku prednizona/prednizolona.

*Digoksin:* primjena etorikoksiba u dozi od 120 mg jedanput na dan tijekom 10 dana u zdravih dobrovoljaca nije promijenila  $AUC_{0-24h}$  u stanju dinamičke ravnoteže digoksina u plazmi ni eliminaciju digoksina putem bubrega. Zapaženo je povišenje vršne koncentracije digoksina ( $C_{max}$ ) (oko 33 %). U većine bolesnika ovo povišenje u pravilu nije značajno. Međutim, bolesnike s visokim rizikom od toksičnog djelovanja digoksina treba nadzirati tijekom istodobne primjene digoksina i etorikoksiba.

*Učinak etorikoksiba na lijekove koji se metaboliziraju putem sulfotransferaza*

Etorikoksib inhibira učinak sulfotransferaza u ljudi, posebno SULT1E1, i utvrđeno je da može povisiti koncentraciju etinilestradiola u serumu. Premda je znanje o učincima mnogih sulfotransferaza zasada ograničeno, a kliničke posljedice na primjenu mnogih lijekova još se ispituju, bilo bi dobro iskazati oprez kod istodobne primjene etorikoksiba s ostalim djelatnim tvarima koji se u ljudi primarno metaboliziraju putem sulfotransferaza (npr. oralni salbutamol i minoksidil).

*Učinak etorikoksiba na lijekove koji se metaboliziraju putem CYP izoenzima*

Na temelju *in vitro* istraživanja ne očekuje se da bi etorikoksib inhibirao citokrom P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ili 3A4. U ispitivanju provedenom u zdravih ispitanika, na temelju eritromicinskog testa izdaha procijenjeno je da etorikoksib u dozi od 120 mg na dan nije utjecao na aktivnost citokroma CYP3A4 u jetri.

*Učinak drugih lijekova na farmakokinetiku etorikoksiba*

Glavni metabolički put etorikoksiba ovisan je o CYP enzimima. Čini se da CYP3A4 pridonosi metabolizmu etorikoksiba *in vivo*. Istraživanja *in vitro* ukazuju na to da CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 i CYP2C19 također mogu katalizirati glavni metabolički put, ali njihove kvantitativne uloge nisu ispitivane *in vivo*.

*Ketokonazol:* ketokonazol, potentni inhibitor CYP3A4, primjenjen u zdravih dobrovoljaca u dozi od 400 mg jedanput na dan, u trajanju od 11 dana, nije pokazao nikakav klinički važan učinak na farmakokinetiku jednokratne doze 60 mg etorikoksiba (43% porast AUC-a).

*Vorikonazol i mikonazol:* istodobna primjena oralnog vorikonazola ili topikalnog oralnog gela s mikonazolom (jaki inhibitori CYP3A4), s etorikoksibom uzrokovala je blago povećanje izloženosti etorikoksibu, ali se ne smatra klinički značajnim temeljem objavljenih podataka.

*Rifampicin*: istodobna primjena etorikoksiba s rifampicinom, potentnim induktorom CYP enzima, snizila je koncentraciju etorikoksiba u plazmi za 65%. Primjenjuje li se etorikoksib u kombinaciji s rifampicinom, zbog ove se interakcije mogu ponovno pojaviti simptomi. Ovaj bi podatak mogao ukazivati na potrebu za povišenjem doze etorikoksiba, ali se to ne preporučuje jer primjena etorikoksiba u dozama višim od onih preporučenih za svaku indikaciju nije ispitana u kombinaciji s rifampicinom (vidjeti dio 4.2).

*Antacidi*: učinci antacida na farmakokinetiku etorikoksiba nisu klinički značajni.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Nema raspoloživih podataka iz kliničkih ispitivanja primjene etorikoksiba u trudnoći. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Nije poznat potencijalni rizik u trudnoći u ljudi. Kao i druge djelatne tvari koje inhibiraju sintezu prostaglandina, etorikoksib može uzrokovati inerciju uterusa i prerano zatvaranje *duktus arteriosus-a* u posljednjem tromjesečju trudnoće. Etorikoksib je kontraindiciran u trudnoći (vidjeti dio 4.3). Ako žena zatrudni za vrijeme liječenja mora se prekinuti uzimanje etorikoksiba.

### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se etorikoksib u majčino mlijeko u ljudi. Etorikoksib se izlučuje u mlijeko štakorica. Žene koje uzimaju etorikoksib ne smiju dojiti (vidjeti dijelove 4.3 i 5.3).

### Plodnost

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

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Bolesnici koji u vrijeme uzimanja etorikoksiba osjete omaglicu, vrtoglavicu ili somnolenciju, trebaju se suzdržati od upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

## **4.8 Nuspojave**

### *Sažetak sigurnosnog profila*

Sigurnost primjene etorikoksiba procijenjena je u kliničkim ispitivanjima u 9295 ispitanika, uključujući 6757 bolesnika s OA, RA, kroničnom boli u donjem dijelu leđa ili ankilozantnim spondilitisom (oko 600 bolesnika s OA ili RA lijek su uzimali godinu dana ili dulje).

Profil nuspojava u kliničkim ispitivanjima u bolesnika s OA ili RA liječenih etorikoksibom godinu dana ili dulje bio je sličan.

U kliničkom ispitivanju akutnog uričnog artritisa bolesnici su primali 120 mg etorikoksiba jedanput na dan tijekom 8 dana. Profil nuspojava u ovome ispitivanju bio je uglavnom sličan onome prijavljenom u kombiniranim ispitivanjima u bolesnika s OA, RA i kroničnom boli u donjem dijelu leđa.

U programu ispitivanja sigurnosti primjene lijeka za kardiovaskularni sustav koji je objedinio podatke iz tri kontrolirana klinička ispitivanja s aktivnim komparatorom, 17 412 ispitanika s OA ili RA je primalo etorikoksib (60 mg ili 90 mg) sa srednjim trajanjem od oko 18 mjeseci. Podaci o sigurnosti primjene lijeka i pojedinosti iz ovog programa prikazani su u dijelu 5.1.



U kliničkim ispitivanjima primjene za akutnu bol poslije stomatološkog kirurškog zahvata koja su uključila 614 bolesnika liječenih etorikoksibom (90 mg ili 120 mg), profil nuspojava općenito je bio sličan onome prijavljenom u kombiniranim ispitivanjima za OA, RA, i kroničnom boli u donjem dijelu leđa.

#### Tablični prikaz nuspojava

Sljedeće nuspojave prijavljene su s učestalošću većom od one u skupini bolesnika koji su primali placebo i koje su prijavljene u kliničkim ispitivanjima u bolesnika s OA, RA, kroničnom boli u donjem dijelu leđa ili ankilozantnim spondilitisom koji su primali 30 mg, 60 mg ili 90 mg etorikoksiba do preporučene doze u trajanju do najviše 12 tjedana; u programu kliničkih ispitivanja MEDAL u trajanju do najviše 3 i pol godine; u kratkotrajnim ispitivanjima akutne boli u trajanju do najviše 7 dana; ili nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti Tablicu 1):

**Tablica 1:**

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave	Učestalost*
<b>Infekcije i infestacije</b>	alveolarni osteitis	Često
	gastroenteritis, infekcija gornjih dišnih puteva, infekcija mokraćnih puteva	Manje često
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>	anemija (primarno povezana s krvarenjem iz probavnog sustava), leukopenija, trombocitopenija	Manje često
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>	reakcije preosjetljivosti <sup>‡ b</sup>	Manje često
	angioedem/anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije uključujući šok <sup>‡</sup>	Rijetko
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	edem/retencija tekućine	Često
	povećan ili smanjen tek, porast tjelesne težine	Manje često
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>	anksioznost, depresija, smanjenje mentalnih aktivnosti, halucinacije <sup>‡</sup>	Manje često
	konfuzija <sup>‡</sup> , nemir <sup>‡</sup>	Rijetko
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	omaglica, glavobolja	Često
	disgeuzija, nesаница, parestezija/hipestezija, somnolencija	Manje često
<b>Poremećaji oka</b>	zamagljen vid, konjunktivitis	Manje često
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>	tinitus, vrtoglavica	Manje često
<b>Srčani poremećaji</b>	palpitacije, aritmija <sup>‡</sup>	Često
	fibrilacija atriya, tahikardija <sup>‡</sup> , kongestivno zatajenje srca, nespecifične promjene na EKG-u, angina pectoris <sup>‡</sup> , infarkt miokarda <sup>§</sup>	Manje često
<b>Krvožilni poremećaji</b>	hipertenzija	Često
	crvenilo uz osjećaj vrućine, <sup>§</sup> cerebrovaskularni događaji <sup>§</sup> , prolazni ishemijski napadaj, hipertenzivna kriza <sup>‡</sup> , vaskulitis <sup>‡</sup>	Manje često

<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b>	bronhospazam ‡	Često
	kašalj, dispneja, epistaksa	Manje često
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	bolovi u abdomenu	Vrlo često
	konstipacija, flatulencija, gastritis, žgaravica/refluks želučane kiseline, dijareja, dispepsija/nelagoda u epigastriju, mučnina, povraćanje, ezofagitis, ulceracije u ustima	Često
	abdominalna distenzija, promijenjena peristaltika, suha usta, gastroduodenalni ulkus, peptički ulkusi uključujući perforacije i krvarenje u probavnom sustavu, sindrom iritabilnog kolona, pankreatitis ‡	Manje često
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>	povišen ALT, povišen AST	Često
	hepatitis ‡	Rijetko
	zatajenje jetre ‡, žutica ‡	Rijetko †
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	ekhimoze	Često
	edem lica, pruritus, osip, eritem ‡, urtikarija ‡	Manje često
	Stevens-Johnsonov sindrom ‡, toksična epidermalna nekroliza ‡, izbijanje kožnih promjena uzrokovano lijekom ‡	Rijetko †
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>	grčevi /spazam u mišićima, bol/ukočenost mišićno-koštanog sustava	Manje često
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>	proteinurija, povišen serumski kreatinin, zatajenje funkcije bubrega/insuficijencija bubrega ‡ (vidjeti dio 4.4)	Manje često
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	astenija/umor, simptomi slični gripi	Često
	bolovi u prsima	Manje često
<b>Pretrage</b>	povišena ureja u krvi, povišene vrijednosti keratin fosfokinaze, hiperkalemija, povišene razine mokraćne kiseline	Manje često
	snižene vrijednosti natrija u krvi	Rijetko

\*Učestalost: Definirana za svaku nuspojavu prema incidenciji prijavljenoj u bazi podataka kliničkih ispitivanja: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ).

‡ Nuspojava zabilježena tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet. Njezina prijavljena učestalost procijenjena je prema najvećoj učestalosti zabilježenoj prema podacima iz kliničkih ispitivanja objedinjenima po indikaciji i odobrenoj dozi.

† Kategorija učestalosti „Rijetko“ definirana je prema smjernicama za sažetak opisa svojstava lijeka (rev. 2, rujan 2009.) na temelju procijenjene gornje granice 95 % intervala pouzdanosti za 0 događaja s obzirom na broj ispitanika liječenih etorikoksibom u podacima objedinjenim prema dozi i indikaciji u ispitivanju faze III (n=15 470).

β Preosjetljivost uključuje „alergiju“, „alergiju na lijek“, „reakcije preosjetljivosti na lijek“, „preosjetljivost“, „preosjetljivost koja nije drugačije definirana“, „reakcije preosjetljivosti“ i „nespecifičnu alergiju“.

§ Analizom podataka iz dugotrajnih, placebo kontroliranih kliničkih ispitivanja i kliničkih ispitivanja s aktivnom kontrolom pokazalo se da su selektivni COX-2 inhibitori povezani s povećanim rizikom od ozbiljnih trombotičkih arterijskih događaja, uključujući infarkt miokarda i moždani udar. Na temelju postojećih podataka, malo je vjerojatno da će porast apsolutnog rizika od ovih događaja biti veći od 1% po godini (manje često).

Prijavljene su i sljedeće ozbiljne nuspojave povezane s primjenom NSAIL-a pa se zbog toga ne mogu isključiti kao moguće nuspojave pri primjeni etorikoksiba: nefrotoksičnost uključujući intersticijski nefritis i nefrotski sindrom.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava **navedenog u Dodatku V.**

## **4.9 Predoziranje**

U kliničkim ispitivanjima primjena jednokratnih doza etorikoksiba do 500 mg i višekratnih doza do 150 mg na dan tijekom 21 dan nije pokazala značajne toksične učinke lijeka. Bilo je prijava o akutnom predoziranju etorikoksibom, iako u većini slučajeva nisu bile prijavljene nuspojave. Najčešće prijavljene nuspojave bile su u skladu sa sigurnosnim profilom etorikoksiba (tj. gastrointestinalni događaji, kardiovaskularni događaji).

U slučaju predoziranja treba primijeniti uobičajene potporne mjere, npr. odstraniti neapsorbirani lijek iz probavnog sustava, klinički pratiti osobu i po potrebi započeti potporno liječenje.

Etorikoksib se ne može ukloniti hemodijalizom; nije poznato može li se ukloniti peritonejskom dijalizom.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Pripravci s protuupalnim i antireumatskim djelovanjem, nesteroidni lijekovi, koksibi, ATK oznaka: M01AH05

## Mehanizam djelovanja

U kliničkom rasponu doza etorikoksib je oralni, selektivni inhibitor ciklooksigenaze-2 (COX-2).

U kliničkim farmakološkim ispitivanjima i pri dozama do 150 mg na dan etorikoksib je imao o dozi ovisan inhibitorni učinak na COX-2, bez inhibicije COX-1. Etorikoksib nije blokirao sintezu prostaglandina u želucu i nije imao učinka 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 induciraju upalni podražaji i smatra se glavnim čimbenikom sinteze prostanoidnih medijatora boli, upale i vrućice. COX-2 također je uključen u ovulaciju, implantaciju i zatvaranje duktus arteriosusa, regulaciju funkcije bubrega i neke funkcije središnjeg živčanog sustava (indukcija vrućice, percepcija boli i kognitivna funkcija). Također postoji mogućnost da ima ulogu u cijeljenju ulkusa. COX-2 je pronađen u tkivu koje okružuje gastrički ulkus u ljudi, ali njegovo značenje u cijeljenju ulceracija nije utvrđeno.

## Klinička djelotvornost i sigurnost

### Djelotvornost

U bolesnika s osteoartritisom (OA), etorikoksib je u dozi od 60 mg jedanput na dan ostvario značajno poboljšanje u parametrima vezanima uz bol i ocjenu stanja bolesti od samog bolesnika. Ovi povoljni učinci uočeni su već drugog dana liječenja i održali su se i do 52 tjedna. Pri ispitivanju doze od 30 mg jedanput na dan, etorikoksib je tijekom 12 tjedana liječenja pokazao veću djelotvornost u odnosu na placebo (primijenjeni su isti pokazatelji kao u prethodnom ispitivanju). U ispitivanjima doze lijeka tijekom 6 tjedana liječenja etorikoksib, primijenjen u dozi od 60 mg, pokazao je značajno veće poboljšanje za sva 3 primarna cilja ispitivanja u odnosu na dozu od 30 mg. Doza od 30 mg nije bila ispitivana u liječenju OA šake.

U bolesnika s reumatoidnim artritisom (RA), etorikoksib je u dozi od 60 mg i 90 mg jedanput na dan u oba slučaja ostvario značajno poboljšanje u parametrima vezanim uz bol, upalu i pokretljivost ispitanika. U ispitivanjima koja su procjenjivala doze od 60 mg i 90 mg, ovi povoljni učinci lijeka održali su se svih 12 tjedana liječenja. U ispitivanju koje je procjenjivalo dozu od 60 mg nasuprot dozi od 90 mg, etorikoksib 60 mg jedanput na dan i 90 mg jedanput na dan, oba su bila djelotvornija od placeba. Doza od 90 mg bila je superiornija nad dozom od 60 mg za „Bolesnikovu globalnu procjenu boli“ (0-100 mm vizualna analogna skala), sa prosječnim poboljšanjem za -2,71 mm (95% CI: -4,98 mm, -0,45 mm).

U bolesnika s napadajima akutnog uričnog artritisa, etorikoksib je u dozi od 120 mg jedanput na dan u periodu liječenja od 8 dana ublažio umjerenu do izrazito jaku bol u zglobovima i upalu, a učinci su bili usporedivi s učincima indometacina primijenjenog u dozi od 50 mg triput na dan. Ublažavanje boli uočeno je već četiri sata nakon početka liječenja.

U bolesnika s ankilozantnim spondilitisom etorikoksib, u dozi od 90 mg jedanput na dan, je polučio značajno olakšanje boli, upale, ukočenosti i poboljšanje funkcionalnosti kralježnice. Klinički učinci etorikoksiba uočeni su već drugog dana nakon početka liječenja i održali su se tijekom 52 tjedna liječenja. U drugom ispitivanju koje je procjenjivalo dozu od 60 mg nasuprot dozi od 90 mg, etorikoksib 60 mg jedanput na dan i 90 mg jedanput na dan pokazali su sličnu djelotvornost u odnosu na naproksen 1000 mg jedanput na dan. Kod neadekvatnih odgovora na dozu od 60 mg jedanput na dan tijekom 6 tjedana, povećanje doze na 90 mg jedanput na dan poboljšalo je ocjenu intenziteta boli u leđima (0-100 mm vizualna analogna skala) u odnosu na nastavak primjene doze od 60 mg jedanput na dan, sa prosječnim poboljšanjem od -2,7 mm (95% CI: -4,88 mm, -0,52 mm).

U jednom kliničkom ispitivanju u kojem se procjenjivala bol nakon stomatološke operacije, etorikoksib u dozi od 90 mg primjenjivao se jedanput na dan tijekom najviše tri dana. U podskupini

bolesnika s umjereno jakom boli na početku, etorikoksib u dozi od 90 mg pokazao je analgetički učinak sličan učinku ibuprofena od 600 mg (16,11 naspram 16,39;  $P=0,722$ ) i veći od učinka paracetamola/kodeina od 600 mg/60 mg (11,00;  $P < 0,001$ ) i placebo (6,84;  $P < 0,001$ ), kako je izmjereno prema ukupnom smanjenju boli tijekom prvih 6 sati za (TOPAR6). Udio bolesnika koji su prijavili uzimanje lijeka za brzo ublažavanje boli (engl. *rescue medication*) unutar prva 24 sata nakon uzimanja doze iznosio je 40,8 % za etorikoksib od 90 mg; 25,5 % za ibuprofen od 600 mg Q6h i 46,7 % za paracetamol/kodein 600 mg/60 mg Q6h u usporedbi sa 76,2 % za placebo. U ovom ispitivanju je medijan početka djelovanja (zamjetno ublaženje boli) 90 mg etorikoksiba iznosio 28 minuta nakon doziranja.

### Sigurnost primjene lijeka

#### Program dugotrajnog međunarodnog ispitivanja primjene etorikoksiba i diklofenaka u liječenju artritisa (MEDAL)

Program MEDAL bio je prospektivno dizajniran program kardiovaskularnih sigurnosnih ishoda. Objedinio je podatke iz tri randomizirana, kontrolirana dvostruko slijepa, klinička ispitivanja s aktivnim komparatorom: MEDAL, EDGE II i EDGE.

Primarni cilj kliničkog ispitivanja MEDAL bilo je utvrđivanje kardiovaskularnih događaja u 17 804 bolesnika s OA i 5700 bolesnika s RA koji su primali etorikoksib u dozi od 60 mg (OA) ili 90 mg (OA i RA) ili diklofenak u dozi od 150 mg na dan u srednjem periodu od 20,3 mjeseca (najviše 42,3 mjeseca, medijan 21,3 mjeseca). U ovome su ispitivanju bilježeni samo ozbiljni štetni događaji i prekidi liječenja zbog bilo kojeg štetnog događaja.

U kliničkim ispitivanjima EDGE i EDGE II uspoređivana je gastrointestinalna podnošljivost etorikoksiba u odnosu na diklofenak. U kliničko ispitivanje EDGE bilo je uključeno 7111 bolesnika s OA koji su primali etorikoksib u dozi od 90 mg na dan (1,5 puta više od doze preporučene za OA) ili diklofenak u dozi od 150 mg na dan u srednjem trajanju od 9,1 mjesec (najviše 16,6 mjeseci, medijan 11,4 mjeseca). U kliničko ispitivanje EDGE II bilo je uključeno 4086 bolesnika s RA koji su primali etorikoksib u dozi od 90 mg dnevno ili diklofenak u dozi od 150 mg na dan u srednjem periodu od 19,2 mjeseca (najviše 33,1 mjesec, medijan 24 mjeseca).

Prema objedinjenim podacima iz programa MEDAL, 34 701 bolesnik s OA ili RA terapiju je u prosjeku uzimao 17,9 mjeseci (najviše 42,3 mjeseca, medijan 16,3 mjeseci), a oko 12 800 bolesnika terapiju je uzimalo dulje od 24 mjeseca. Bolesnici su pri uključivanju u program imali širok raspon rizičnih čimbenika za kardiovaskularne i gastrointestinalne događaje. Bolesnici koji su unutar 6 mjeseci prije uključivanja u kliničko ispitivanje imali infarkt miokarda, premosnicu koronarnih arterija ili perkutani zahvat na koronarnim žilama isključeni su iz ispitivanja. Tijekom kliničkog ispitivanja bila je dozvoljena primjena gastroprotektivnih lijekova i niskih doza aspirina.

#### Ukupna sigurnost primjene lijeka:

Nije bilo statistički značajnih razlika u učestalosti štetnih trombotičkih kardiovaskularnih događaja između etorikoksiba i diklofenaka. Kardiorenalni štetni događaji uočeni su češće pri primjeni etorikoksiba nego pri primjeni diklofenaka, a ovisili su o primijenjenoj dozi (za pojedini vidjeti niže). Štetni događaji u probavnom sustavu i jetri bili su značajno češći s diklofenakom negoli s etorikoksibom. Učestalost štetnih događaja u kliničkim ispitivanjima EDGE i EDGE II i učestalost štetnih događaja koji se smatraju ozbiljnim ili su doveli do prekida liječenja u kliničkom ispitivanju MEDAL bila je viša s etorikoksibom negoli s diklofenakom.

#### Podaci o sigurnosti primjene s obzirom na kardiovaskularne događaje:

Učestalost potvrđenih ozbiljnih štetnih trombotičkih kardiovaskularnih događaja (uključujući srčane, cerebrovaskularne i periferne vaskularne događaje) bila je usporediva s etorikoksibom i diklofenakom; združeni podaci prikazani su u tablici niže. Nije bilo statistički značajnih razlika između etorikoksiba i diklofenaka u učestalosti trombotičkih događaja između svih analiziranih podskupina uključujući skupine bolesnika sa širokim rasponom rizika za razvoj kardiovaskularnih događaja na početku

ispitivanja. Analizirani zasebno, relativni rizici za razvoj potvrđenih ozbiljnih trombotičkih kardiovaskularnih štetnih događaja bili su slični pri primjeni etorikoksiba u dozi od 60 mg ili 90 mg i pri primjeni diklofenaka u dozi od 150 mg.

<b>Tablica 2: Učestalost potvrđenih trombotičkih kardiovaskularnih događaja (objedinjeni rezultati iz programa MEDAL)</b>			
-	<b>Etorikoksib (N=16 819) 25 836 bolesnik- godina</b>	<b>Diklofenak (N=16 483) 24 766 bolesnik- godina</b>	<b>Usporedba primijenjenih terapija</b>
-	<b>Učestalost † (95 % CI)</b>	<b>Učestalost † (95 % CI)</b>	<b>Relativni rizik (95 % CI)</b>
Potvrđeni ozbiljni trombotički kardiovaskularni štetni događaji			
Prema protokolu	1,24 (1,11; 1,38)	1,30 (1,17; 1,45)	0,95 (0,81; 1,11)
Svi događaji	1,25 (1,14; 1,36)	1,19 (1,08; 1,30)	1,05 (0,93; 1,19)
Potvrđeni srčani događaji			
Prema protokolu	0,71 (0,61; 0,82)	0,78 (0,68; 0,90)	0,90 (0,74; 1,10)
Svi događaji	0,69 (0,61; 0,78)	0,70 (0,62; 0,79)	0,99 (0,84; 1,17)
Potvrđeni cerebrovaskularni događaji			
Prema protokolu	0,34 (0,28; 0,42)	0,32 (0,25; 0,40)	1,08 (0,80; 1,46)
Svi događaji	0,33 (0,28; 0,39)	0,29 (0,24; 0,35)	1,12 (0,87; 1,44)
Potvrđeni periferni vaskularni događaji			
Prema protokolu	0,20 (0,15; 0,27)	0,22 (0,17; 0,29)	0,92 (0,63; 1,35)
Svi događaji	0,24 (0,20; 0,30)	0,23 (0,18; 0,28)	1,08 (0,81; 1,44)
† Događaji na 100 bolesnik-godina; CI=interval pouzdanosti N= ukupni broj bolesnika uključen prema protokolu			
Prema protokolu: svi događaji tijekom kliničkog ispitivanja ili unutar 14 dana od prekida liječenja (isključeni: bolesnici koji su uzimali < 75 % ispitivanog lijeka ili su više od 10 % vremena uzimali NSAIL koji nisu bili dio kliničkog ispitivanja).			
Svi događaji (engl. <i>Intent-to-treat</i> ): svi potvrđeni događaji do završetka kliničkoga ispitivanja (uključujući bolesnike koji su nakon prestanka uzimanja ispitivanog lijeka potencijalno bili izloženi lijekovima koji nisu bili dio kliničkog ispitivanja). Ukupni broj randomiziranih bolesnika, n=17 412 na etorikoksibu i n=17 289 na diklofenaku.			

Smrtnost zbog kardiovaskularnih događaja, kao i ukupna smrtnost bili su podjednaki pri primjeni etorikoksiba i diklofenaka.

#### Kardiorenalni događaji:

Približno 50 % bolesnika koji su bili uključeni u kliničko ispitivanje MEDAL imalo je hipertenziju u anamnezi kod uključivanja u ispitivanje. U kliničkom je ispitivanju učestalost prekida liječenja zbog štetnih događaja povezanih s hipertenzijom bila značajno viša s etorikoksibom negoli s diklofenakom. Učestalost kongestivnog zatajenja srca (prekid liječenja i ozbiljni štetni događaji) bila je slična s etorikoksibom u dozi od 60 mg i diklofenakom u dozi od 150 mg, ali je s etorikoksibom u dozi od 90 mg bila viša negoli s diklofenakom od 150 mg (statistički značajna razlika za etorikoksib 90 mg naspram diklofenaka 150 mg, MEDAL OA kohorta). Učestalost potvrđenih štetnih događaja kongestivnog zatajenja srca (ozbiljni događaji koji su rezultirali hospitalizacijom ili posjetom hitnoj službi) s etorikoksibom nije bila značajno veća u odnosu na diklofenak od 150 mg, a ovaj učinak ovisio je o primijenjenoj dozi lijeka. Učestalost prekida liječenja zbog štetnih događaja povezanih s edemom bila je viša s etorikoksibom negoli s diklofenakom od 150 mg, a ovaj učinak ovisio je o primijenjenoj dozi lijeka (s etorikoksibom u dozi od 90 mg razlika je bila statistički značajna, a s dozom od 60 mg nije).

Kardiorenalni podaci iz kliničkih ispitivanja EDGE i EDGE II u skladu su s onima opisanim u kliničkom ispitivanju MEDAL.

U pojedinačnim kliničkim ispitivanjima iz programa MEDAL, apsolutna učestalost prekida liječenja etorikoksibom (60 mg ili 90 mg) iznosila je do 2,6 % zbog hipertenzije, do 1,9 % zbog edema i do 1,1 % zbog kongestivnog zatajenja srca, veće učestalosti prekida opažene su pri primjeni etorikoksiba u dozi od 90 mg negoli pri primjeni doze od 60 mg.

Podaci o gastrointestinalnoj podnošljivosti dobiveni iz programa MEDAL:

Pri primjeni etorikoksiba zapažena je značajno niža učestalost prekida liječenja zbog bilo kojeg kliničkog štetnog događaja u probavnom sustavu (npr. dispepsija, abdominalna bol, ulkus) negoli pri primjeni diklofenaka u sva tri klinička ispitivanja obuhvaćena programom MEDAL. Učestalost prekida zbog štetnih događaja u probavnom sustavu na stotinu bolesnik-godina za cijeloga trajanja ispitivanja bila je sljedeća: 3,23 uz etorikoksib i 4,96 uz diklofenak u kliničkom ispitivanju MEDAL; 9,12 za etorikoksib i 12,28 uz diklofenak u kliničkom ispitivanju EDGE; 3,71 uz etorikoksib i 4,81 uz diklofenak u kliničkom ispitivanju EDGE II.

Podaci o sigurnosti primjene lijeka s obzirom na probavni sustav dobiveni u programu MEDAL:

Svi događaji u gornjem dijelu probavnog sustava definirani su kao perforacije, ulkusi i krvarenja. Događaji u gornjem dijelu probavnog sustava koji su smatrani kompliciranima uključivali su perforacije, opstrukcije i komplicirana krvarenja; podskupina događaja u gornjem dijelu probavnog sustava koji nisu smatrani kompliciranima obuhvaćali su nekomplicirana krvarenja i nekomplicirane ulkuse. Pri primjeni etorikoksiba, u odnosu na primjenu diklofenaka, zapažena je značajno niža učestalost svih štetnih događaja u gornjem dijelu probavnog sustava. S obzirom na učestalost kompliciranih štetnih događaja, nisu zapažene značajne razlike između etorikoksiba i diklofenaka. S obzirom na učestalost krvarenja u gornjem dijelu probavnog sustava (kompliciranih i nekompliciranih), između etorikoksiba i diklofenaka nisu zapažene značajne razlike. Povoljni učinci etorikoksiba, u odnosu na primjenu diklofenaka, u gornjem dijelu probavnog sustava u bolesnika koji su istodobno uzimali niske doze acetilsalicilatne kiseline (oko 33 % bolesnika) nisu bili značajno veći.

Učestalosti potvrđenih kompliciranih i nekompliciranih kliničkih događaja (perforacija, ulkusa i krvarenja [PUK]) u gornjem dijelu probavnog sustava na stotinu bolesnik-godina bila je 0,67 (95 % CI 0,57; 0,77) s etorikoksibom i 0,97 (95 % CI 0,85; 1,10) i diklofenakom, a relativan rizik bio je 0,69 (95 % CI 0,57; 0,83).

Procijenjena je i učestalost potvrđenih štetnih događaja u gornjem dijelu probavnog sustava u starijih bolesnika na stotinu bolesnik-godina, a najveće je smanjenje opaženo u bolesnika u dobi od 75 godina i starijih (etorikoksib 1,35 [95 % CI 0,94; 1,87] naspram diklofenaka 2,78 [95 % CI 2,14; 3,56]).

Nije bilo statistički značajne razlike između etorikoksiba i diklofenaka s obzirom na učestalost potvrđenih štetnih kliničkih događaja u donjem dijelu probavnog sustava (perforacija tankog ili debelog crijeva, opstrukcija ili krvarenje [POK]).

Podaci o sigurnosti primjene lijeka povezani s jetrom dobiveni u programu MEDAL:

Primjena etorikoksiba bila je povezana sa statistički značajno manjom učestalošću prekida liječenja zbog štetnih događaja povezanih s jetrom u odnosu na primjenu diklofenaka. U združenim podacima iz programa MEDAL, 0,3 % bolesnika na etorikoksibu i 2,7 % bolesnika na diklofenaku prekinulo je liječenje zbog štetnih događaja povezanih s jetrom. Učestalost na stotinu bolesnik-godina bila je 0,22 za etorikoksib i 1,84 za diklofenak ( $p < 0,001$ , etorikoksib naspram diklofenaka). Međutim, većina štetnih događaja povezanih s jetrom u programu MEDAL nije bila ozbiljna.

Dodatni podaci o sigurnosti primjene vezani uz trombotičke kardiovaskularne štetne događaje

U kliničkim ispitivanjima koja nisu bila obuhvaćena programom MEDAL, oko 3100 bolesnika primalo je etorikoksib u dozi  $\geq 60$  mg na dan tijekom 12 tjedana ili duže. Nije bilo vidljive razlike u

učestalosti potvrđenih ozbiljnih kardiovaskularnih trombotičkih događaja između bolesnika koji su primali etorikoksib u dozi  $\geq 60$  mg na dan, placebo ili nesteroidne protuupalne lijekove, ali ne i naproksen. Međutim, učestalost ovih događaja bila je veća u bolesnika koji su primali etorikoksib u usporedbi s onima koji su primali naproksen u dozi od 500 mg dvaput na dan. Razlika u antitrombotskoj aktivnosti između nekih nesteroidnih protuupalnih lijekova koji inhibiraju COX-1 i selektivnih COX-2 inhibitora može biti klinički značajna u bolesnika s rizikom od tromboemboličkih događaja. Selektivni COX-2 inhibitori smanjuju stvaranje sistemskoga (a time vjerojatno i endotelnog) prostaciklina, bez utjecaja na tromboksan iz trombocita. Do sada nije utvrđena klinička važnost ovih zapažanja.

#### Dodatni podaci o sigurnosti primjene vezani uz probavni sustav

U dva 12-tjedna, dvostruko slijepa, endoskopska klinička ispitivanja, kumulativna incidencija gastroduodenalnih ulceracija bila je značajno manja u bolesnika koji su liječeni etorikoksibom u dozi od 120 mg jedanput na dan nego u bolesnika liječenih bilo naproksenom u dozi od 500 mg dvaput na dan ili ibuprofenom u dozi od 800 mg triput na dan. Etorikoksib je u usporedbi s placeboom imao veću incidenciju ulceracija.

#### Kliničko ispitivanje funkcije bubrega u starijih osoba

U randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom, kliničkom ispitivanju s paralelnim skupinama, ocijenjeni su učinci 15-dnevnog liječenja etorikoksibom (90 mg), celekoksibom (200 mg dvaput na dan), naproksenom (500 mg dvaput na dan) i placeboom na izlučivanje natrija mokraćom, krvni tlak i druge pokazatelje funkcije bubrega u ispitanika u dobi od 60 do 85 godina kojima je unos natrija putem hrane ograničen na 200 mEq na dan. Etorikoksib, celekoksib i naproksen imali su slične učinke na izlučivanje natrija mokraćom, tijekom dva tjedna liječenja. Sa svim aktivnim komparatorima opaženo je povišenje sistoličkog krvnog tlaka u usporedbi s placeboom; međutim povišenje krvnog tlaka pri primjeni etorikoksiba 14. je dan liječenja bilo statistički značajno u usporedbi s celekoksibom i naproksenom (srednja promjena od početne (bazalne) vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka: etorikoksib 7,7 mmHg, celekoksib 2,4 mmHg, naproksen 3,6 mmHg).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Etorikoksib se dobro apsorbira nakon oralne primjene. Apsolutna bioraspoloživost iznosi približno 100 %. Nakon primjene doze od 120 mg jedanput na dan, u stanju dinamičke ravnoteže, natašte, u odraslih osoba za postizanje vršne 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 krivulje ( $AUC_{0-24h}$ ) iznosila je 37,8  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ . Farmakokinetika etorikoksiba je linearna za cijeli raspon kliničkih doza.

Doziranje s hranom (punomasni obrok) nije utjecalo na stupanj apsorpcije etorikoksiba, nakon primjene doze od 120 mg. Promijenjena je brzina apsorpcije, što je dovelo do 36 %-tnog sniženja  $C_{max}$  i povećanja  $T_{max}$  za 2 sata. Ovi se podaci ne smatraju klinički značajnim. U kliničkim je ispitivanjima etorikoksib primjenjivan bez obzira na unos hrane.

### Distribucija

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

Etorikoksib prelazi plancetarnu barijeru u ženki štakora i kunića, te krvno-moždanu barijeru u štakora.

### Biotransformacija

Etorikoksib se opsežno metabolizira, a  $< 1$  % ishodišnog spoja može se pronaći u urinu. Glavni metabolički put kojim nastaje 6'-hidroksimetilni derivat kataliziraju CYP enzimi. Čini se da je CYP3A4 uključen u metabolizam etorikoksiba *in vivo*. Istraživanja *in vitro* ukazuju na to da CYP2D6,



CYP2C9, CYP1A2 i CYP2C19 također mogu katalizirati glavni metabolički put, ali dosad nisu istraženi njihovi kvantitativni učinci *in vivo*.

U čovjeka je pronađeno pet metabolita. Glavni je metabolit 6'-karboksil kiselinski derivat etorikoksiba koji nastaje daljnjom oksidacijom 6'-hidroksimetilnog derivata. Ti glavni metaboliti lijeka ili ne pokazuju mjerljivu aktivnost ili su slabo aktivni kao COX-2 inhibitori. Niti jedan od tih metabolita ne inhibira COX-1.

#### Eliminacija

Nakon jednokratne intravenske primjene 25 mg radioaktivno označenog etorikoksiba u zdravih ispitanika, 70 % radioaktivnosti nađeno je u mokraći i 20 % u fecesu, uglavnom u obliku metabolita. Manje od 2 % nađeno je u neizmijenjenom obliku.

Eliminacija etorikoksiba odvija se gotovo isključivo metabolizmom putem bubrega. Koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže etorikoksiba postižu se unutar sedam dana pri primjeni doze od 120 mg jedanput na dan, s omjerom akumulacije od oko 2, što odgovara poluvijeku od oko 22 sata.

Procjenjuje se da je klirens lijeka iz plazme oko 50 ml/min nakon intravenske primjene doze od 25 mg.

#### Posebne populacije

*Stariji bolesnici:* farmakokinetika lijeka u starijih (65 godina i stariji) slična je onoj u mlađih osoba.  
*Spol:* farmakokinetika etorikoksiba slična je u muškaraca i žena.

*Oštećenje funkcije jetre:* Srednja AUC u bolesnika s blagim poremećajem funkcije jetre (Child-Pugh stupanj 5-6) koji su primali etorikoksib u dozi od 60 mg jedanput bila je oko 16 % viša nego u zdravih ispitanika na istom režimu liječenja. Srednja AUC u bolesnika s umjerenim poremećajem funkcije jetre (Child-Pugh stupanj 7-9) koji su primali etorikoksib u dozi od 60 mg **svaki drugi dan** bila je slična onoj u zdravih ispitanika koji su primali etorikoksib u dozi od 60 mg jedanput na dan; etorikoksib u dozi od 30 mg jedanput na dan nije ispitan u ovoj populaciji. Nema kliničkih ni farmakokinetičkih podataka u bolesnika s teškim poremećajem funkcije jetre (Child-Pugh stupanj  $\geq$  10) (vidjeti dijelove 4.2 i 4.3).

*Oštećenje funkcije bubrega:* U bolesnika s umjerenom do teškom insuficijencijom bubrega i bolesnika sa završnom fazom bolesti bubrega koji su na hemodijalizi, farmakokinetika jednokratne doze etorikoksiba od 120 mg nije bila značajno različita od one u zdravih ispitanika. Hemodijaliza je tek zanemarivo pridonijela eliminaciji lijeka (klirens putem dijalize oko 50 ml/min) (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

*Pedijatrijska populacija:* farmakokinetika etorikoksiba u djece (dob < 12 godina) nije ispitan.

U ispitivanju farmakokinetike lijeka (n=16) u adolescenata (dob 12-17 godina), farmakokinetika u adolescenata tjelesne težine 40 do 60 kg koji su primali etorikoksib u dozi od 60 mg jedanput na dan i adolescenata težih od 60 kg koji su primali dozu od 90 mg jedanput na dan bila je slična farmakokinetici u odraslih osoba koji su primali etorikoksib u dozi od 90 mg jedanput na dan. Sigurnost i učinkovitost etorikoksiba u djece nisu ustanovljene (vidjeti dio 4.2).

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

U nekliničkim ispitivanjima etorikoksib nije pokazao genotoksični učinak. Etorikoksib nije imao kancerogeni učinak u miševa. Nakon systemske primjene doza 2 puta viših od dnevne doze za ljude (90 mg) u trajanju od oko dvije godine, kod štakora je došlo do razvoja hepatocelularnog adenoma i adenoma folikularnih stanica štitnjače. Smatra se da su hepatocelularni adenomi i adenomi folikularnih stanica štitnjače, opaženi u štakora, posljedica mehanizma povezanog s indukcijom CYP enzima u jetri, specifičnog za štakore. Primjena etorikoksiba u ljudi nije uzrokovala indukciju enzima CYP3A u jetri.

U štakora je gastrointestinalna toksičnost etorikoksiba rasla s povišenjem doze i vremenom izloženosti. U ispitivanju toksičnosti u trajanju od 14 tjedana, kod izloženosti etorikoksibu većoj od one uočene u ljudi pri terapijskim dozama, etorikoksib je uzrokovao ulceracije u probavnom sustavu. U istraživanjima toksičnosti u trajanju od 53 i 106 tjedana zabilježene su ulceracije u probavnom sustavu nakon izloženosti etorikoksibu koja je bila usporediva s izloženosti u ljudi nakon primjene terapijskih doza. U pasa su nakon primjene visokih doza lijeka bili zabilježeni poremećaji u probavnom sustavu i bubrezima.

Etorikoksib nije imao teratogene učinke u ispitivanjima reproduktivne toksičnosti u štakora pri dozama od 15 mg/kg na dan (koja kod štakora odgovara dozi oko 1,5 puta većoj od preporučene dnevne doze za ljude [90 mg] kod sistemske primjene). U kunića je opažen porast kardiovaskularnih malformacija povezan s primjenom lijeka pri izloženosti koja je bila niža od kliničke izloženosti pri dnevnoj dozi u ljudi (90 mg). Međutim, nisu opažene vanjske malformacije ili malformacije skeleta fetusa povezane s primjenom lijeka. U štakora i kunića zabilježen je o dozi ovisan porast pobačaja nakon primjene doza koje su bile veće ili jednake 1,5 puta izloženosti u ljudi (vidjeti dijelove 4.3. i 4.6.).

Etorikoksib se izlučuje u mlijeko ženki štakora u koncentracijama približno dvaput višim od onih u plazmi. U mladunčadi ženki štakora koje su u vrijeme laktacije primale etorikoksib zapažen je gubitak tjelesne težine.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

*Jezgra tablete:*

kalcijev hidrogenfosfat, bezvodni  
celuloza, mikrokristalična  
povidon K29-32  
magnezijev stearat  
karmelozanatrij, umrežena

*Ovojnica tablete:*

hipromeloza  
laktoza hidrat  
titanijev dioksid (E171)  
triacetin

Tableta od 60 mg također sadrži:

boju *Indigo carmine aluminium lake* (E132)  
željezov oksid, žuti (E172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Filmom obložene tablete su pakirane u OPA/Aluminij/PVC/aluminij blister ili

HDPE spremnik za tablete s PP sigurnosnim zatvaračem za djecu koji sadrži sredstvo za sušenje (silikagela).

Veličine pakiranja: 5, 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, Zagreb, Hrvatska

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Kostarox 60 mg filmom obložene tablete - HR-H-034074000

Kostarox 90 mg filmom obložene tablete - HR-H-031947675

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

30. lipnja 2016./29. lipnja 2020.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

26. studenog 2020.