

## ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

### 1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

ARCOXIA 30 mg филм обложени таблети  
ARCOXIA 60 mg филм обложени таблети  
ARCOXIA 90 mg филм обложени таблети  
ARCOXIA 120 mg филм обложени таблети

### 2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја филм обложена таблета содржи 30, 60, 90 или 120 mg etoricoxib.

Експципиенси со познат ефект:

30 mg таблета: 1,3 mg лактоза (во форма на монохидрат)  
60 mg таблета: 2,7 mg лактоза (во форма на монохидрат)  
90 mg таблета: 4,0 mg лактоза (во форма на монохидрат)  
120 mg таблета: 5,3 mg лактоза (во форма на монохидрат)

За комплетна листа на експципиенси види дел 6.1.

### 3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм обложени таблети (таблети).

Таблети од 30 mg: сино-зелени, во вид на јаболко, биконвексни таблети на едната страна изгравирани „101“, а на другата - „ACX 30“.

Таблети од 60 mg: темнозелени, во вид на јаболко, биконвексни таблети на едната страна изгравирани „200“, а на другата „ARCOXIA 60“.

Таблети од 90 mg: бели, во вид на јаболко, биконвексни таблети на едната страна изгравирани „202“, а на другата „ARCOXIA 90“.

Таблети од 120 mg: бледозелени, во вид на јаболко, биконвексни таблети на едната страна изгравирани „204“, а на другата - „ARCOXIA 120“.

### 4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

#### 4.1. Терапевтски индикации

ARCOXIA е индицирана кај возрасни и кај адолесценти на возраст од 16 години и постари за симптоматска терапија на симптомите на остеоартритис (OA), ревматоиден артритис (RA), анкилозен спондилитис, како и болка и знаци на воспаление поврзани со акутен гихтичен артритис.

ARCOXIA е индицирана кај возрасни и кај адолесценти на возраст од 16 години и постари за краткотрајна терапија на умерена болка по дентална операција.

Одлуката за пропишување на селективен инхибитор на COX-2 се заснова на проценка на индивидуалниот целокупен ризик на пациентот (видете дел 4.3 и 4.4).

#### 4.2. Дозирање и начин на апликација

##### Дозирање

Бидејќи кардиоваскуларниот ризик се зголемува со дозата и времетраењето на изложеноста, треба да се примени најниската ефикасна дневна доза со најкратко можно времетраење. Потребата на



пациентот за намалување на симптомите и неговиот одговор на дадената терапија треба редовно да се контролираат, особено кај пациенти кои страдаат од остеоартритис (видете дел 4.3, 4.4, 4.8 и 5.1).

#### *Остеоартритис*

Препорачаната доза е 30 mg еднаш дневно. Во случај на недоволно намалување на симптомите кај некои пациенти, аплицирање на зголемена доза од 60 mg еднаш дневно, може да ја зголеми ефикасноста. Во случај на отсуство на терапевтска ефикасност, треба да се применат други можни терапевтски постапки.

#### *Ревматоиден артритис*

Препорачаната доза е 60 mg еднаш дневно. Во случај на недоволно намалување на симптомите кај некои пациенти, аплицирање на зголемена доза од 90 mg еднаш дневно, може да ја зголеми ефикасноста. Кога пациентот клинички ќе се стабилизира, може да биде соодветно намалување на дозата на 60 mg еднаш дневно. Во случај на отсуство на терапевтска ефикасност, треба да се применат други можни терапевтски постапки.

#### *Анкилозен спондилитис*

Препорачаната доза е 60 mg еднаш дневно. Во случај на недоволно намалување на симптомите кај некои пациенти, аплицирање на зголемена доза од 90 mg еднаш дневно, може да ја зголеми ефикасноста. Кога пациентот клинички ќе се стабилизира, може да биде соодветно намалување на дозата на 60 mg еднаш дневно. Во случај на отсуство на терапевтска ефикасност, треба да се применат други можни терапевтски постапки.

#### *Состојби на акутна болка*

За состојби на акутна болка, еторикоксиб треба да се употребува само во периодот на траење на акутните симптоми.

#### *Акутен гихтичен артритис*

Препорачаната доза е 120 mg еднаш дневно. Во клиничките испитувања за акутен гихтичен артритис, еторикоксиб бил даден во траење од 8 дена.

#### *Постоперативна болка по дентална операција*

Препорачаната доза е 90 mg еднаш дневно, ограничено до максимум 3 дена. Некои пациенти може да имаат потреба од друга постоперативна аналгезија како дополнување на ARCOXIA за време на тридневниот период на терапија.

Дози повисоки од оние кои се препорачуваат за секоја индикација: или не покажале додатна ефикасност или не се проучени. Според тоа:

Дозата за ОА не треба да биде поголема од 60 mg на ден.

Дозата за RA и анкилозен спондилитис не треба да биде поголема од 90 mg на ден.

Дозата за акутен гихт не треба да биде поголема од 120 mg на ден, со ограничено времетраење на третманот до максимум од 8 дена.

Дозата за постоперативната болка по дентална операција не треба да биде поголема од 90 mg, со ограничено времетраење на третманот до максимум од 3 дена.

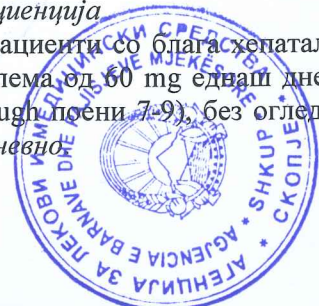
#### Посебни популации

##### *Повозрасни пациенти*

За повозрасните лица не е потребно прилагодување на дозата. Како и за други лекови, потребна е поголема претпазливост со повозрасните пациенти (видете дел 4.4).

##### *Пациенти со хепатална инсуфициенција*

Без оглед на индикацијата, за пациенти со блага хепатална дисфункција (Child-Pugh поени 5-6) не треба да се аплицира доза поголема од 60 mg еднаш дневно. За пациенти кои страдаат од умерена хепатална дисфункција (Child-Pugh поени 7-9), без оглед на индикацијата, не треба да се аплицира доза поголема од 30 mg еднаш дневно.



Клиничките искуства се ограничени особено кај пациенти со умерена хепатална дисфункција и затоа треба да се биде претпазлив. Не постои клиничко искуство за пациенти со сериозна хепатална дисфункција (Child-Pugh поени  $\geq 10$ ); според тоа, неговата употреба е контраиндицирана за овој вид пациенти (видете дел 4.3, 4.4 и 5.2).

#### *Пациенти со бубрежна инсуфициенција*

Не е потребно прилагодување на дозата за пациенти со креатинин клиренс  $\geq 30$  mL/min (видете дел 5.2). Употребата на еторикоксиб кај пациенти со креатинин клиренс  $< 30$  mL/min е контраиндицирана (видете дел 4.3 и 4.4).

#### *Педијатриска популација*

Еторикоксиб е контраиндициран за деца и адолесценти под 16-годишна возраст (видете дел 4.3).

#### Начин на употреба

ARCOXIA се аплицира орално и може да се зема со или без храна. Дејството на лекот започнува побрзо доколку ARCOXIA се земе без храна. Тоа се практикува кога е потребно брзо намалување на симптомите.

### **4.3. Контраиндикации**

- Хиперсензитивност на активната супстанција или на било кој од ексципиенсите наведени во дел 6.1.
- Активен пептичен улкус или активно гастроинтестинално (ГИ) крварење.
- Пациенти кај кои по земање на ацетилсалицилна киселина или НСАИД вклучително и инхибитори на COX-2 (циклооксигеназа-2) се јавил бронхоспазам, акутен ринитис, назални полипи, ангионевротски едем, уртикарија, или алергиски тип на реакции.
- Бременост и доење (видете дел 4.6 и 5.3).
- Сериозна хепатална дисфункција (серумски албумин  $< 25$  g/L или Child-Pugh поени  $\geq 10$ ).
- Проценет бубрежен креатинин клиренс  $< 30$  mL/min.
- Деца и адолесценти под 16-годишна возраст.
- Воспалително заболување на цревата.
- Конгестивна срцева слабост (NYHA II-IV).
- Пациенти со висок притисок, чијшто крвен притисок е постојано покачен над 140/90 mmHg и којшто не бил соодветно контролиран.
- Утврдено исхемично заболување на срцето, заболување на периферните артерии и/или цереброваскуларно заболување.

### **4.4. Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употребата**

#### *Гастроинтестинални ефекти*

Компликации на горниот гастроинтестинален тракт [Перфорации, улкуси или Крварење (ПУК)], при што некои резултирале во фатален исход, се забележани кај пациенти кои биле третирани со еторикоксиб.



Се препорачува претпазливост при третирањето на пациенти со највисок степен на ризик од појава на гастроинтестинални компликации со НСАИЛ: повозрасните лица, пациенти кои паралелно користат било какви други НСАИЛ или ацетилсалицилна киселина, или пациенти со претходна историја на гастроинтестинално заболување, како што се улкус и крварење од гастроинтестиналниот тракт.

Ризикот од гастроинтестинални несакани ефекти (гастроинтестинален улкус или други гастроинтестинални компликации) додатно се зголемува ако еторикоксиб се зема истовремено со ацетилсалицилна киселина (дури и при ниски дози). Долготрајните клинички испитувања не покажаа значителна разлика во гастроинтестиналната безбедност од аспект на селективните инхибитори на СОХ-2 + ацетилсалицилна киселина, наспроти НСАИЛ + ацетилсалицилна киселина (видете дел 5.1).

#### *Кардиоваскуларни ефекти*

Клиничките испитувања укажуваат дека лековите кои спаѓаат во класата на селективни инхибитори на СОХ-2, може да бидат поврзани со ризикот од тромботски настани (особено миокардијален инфаркт (МИ) и мозочен удар), во однос на плацебо и некои НСАИЛ. Бидејќи кардиоваскуларниот ризик од еторикоксиб може да се зголеми со дозата и времетраењето на изложеноста, треба да се примени најмалата ефикасна доза со најкратко можно времетраење. Потребата на пациентот за намалување на симптомите како и неговиот одговор на терапијата треба редовно да се контролираат, особено кај пациенти кои страдаат од остеоартритис (видете дел 4.2, 4.3, 4.8 и 5.1).

Пациенти со значајни фактори на ризик за кардиоваскуларни настани (на пр. хипертензија, хиперлипидемија, дијабетес мелитус, пушење), може да се третираат со еторикоксиб со големо внимание (видете дел 5.1).

Селективните инхибитори на СОХ-2 не се замена за ацетилсалицилна киселина, за профилакса на кардиоваскуларни тромбоемболиски заболувања, поради тоа што кај нив постои недостаток на антитромбоцитно дејство. Според тоа, антитромбоцитните терапии не треба да се прекинуваат (видете дел 4.5 и 5.1).

#### *Бубрежни ефекти*

Бубрежните простагландини може да имаат компензациона улога за одржување на бубрежната перфузија. Според тоа, во услови на загрошена бубрежна перфузија, апликацијата на еторикоксиб може да предизвика намалување на формирањето на простагландин и, секундарно, намалување на протокот на крв во бубрезите, со што се нарушува функцијата на бубрезите. Пациенти со највисок степен на ризик од ваква реакција се лица кои претходно имале значително нарушена функција на бубрезите, некомпензирана срцева слабост, или цироза. Треба да се предвиди следење на функцијата на бубрезите кај овие пациенти.

#### *Задршка на течности, едеми и хипертензија*

Како што е случај и со други лекови за кои се знае дека ја инхибираат синтезата на простагландинот, кај пациентите кои примаат еторикоксиб е забележана задршка на течности, едеми и хипертензија. Сите нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ), вклучително и еторикоксиб, може да се поврзат со појавата или повторувањето на конгестивна срцева слабост. Подетално во врска со реакцијата на еторикоксиб во однос на дозата, видете дел 5.1. Треба да се биде претпазлив со пациенти кои имаат историја на срцева слабост, дисфункција на левата комора, или хипертензија, како и со пациенти кои претходно страдале од едеми од било која причина. Доколку постои клинички доказ за нарушување на состојбата на овие пациенти, потребно е да се преземат соодветни мерки, вклучително и прекинување на терапијата со еторикоксиб.

Еторикоксиб може да се доведе во врска и со позачестена и сериозна хипертензија, за разлика од некои други НСАИЛ и селективни инхибитори на СОХ-2, особено при апликација на високи дози. Според тоа, пред започнување на третманот со еторикоксиб треба да се регулира хипертензијата (видете дел 4.3), а посебно внимание да се обрне на следење на крвниот притисок за време на третирањето со еторикоксиб. Крвниот притисок треба да се проверува во текот на две недели по започнување на третманот, а потоа да се контролира редовно. Доколку крвниот притисок значително се зголеми, треба да се размислува за алтернативен третман.



### *Хепатални ефекти*

Зголемување на аланин аминотрансфераза (ALT) и/или аспартат аминотрансфераза (AST) (отприлика три или повеќе пати од горната граница на нормалното ниво) е забележано кај околу 1% од пациентите кои биле подложени на клинички испитувања и биле третирани до една година со еторикоксиб 30, 60 и 90 mg на ден.

Треба да се контролираат сите пациенти кај кои се забележани симптоми и/или знаци на дисфункција на црниот дроб, или кај кои резултатите од тестирањето покажале абнормално функционирање на црниот дроб. Во случај на појава на знаци на хепатална инсуфициенција, или доколку резултатите од тестирањата континуирано покажуваат абнормално функционирање на црниот дроб (трипати повеќе од горната граница на нормалното ниво), терапијата со еторикоксиб треба да се прекине.

### *Отитот*

Доколку за време на третирањето настане влошување на некоја од горенаведените функции на органскиот систем кај пациентот, треба да се преземат соодветни мерки и терапијата со еторикоксиб евентуално да се прекине. Да се предвиди медицински соодветна контрола во случај на терапија со еторикоксиб кај постари лица и кај пациенти со бубрежна, хепатална или срцева дисфункција.

Треба да се биде внимателен при отпочнување на третман со еторикоксиб кај пациенти со дехидрација. Се препорачува пациентите да се рехидрираат, пред отпочнување на терапијата со еторикоксиб.

Сериозни реакции на кожата, при што некои дури и со фатален исход, како што се ексфолијативен дерматитис, Стивен-Џонсонов синдром и токсична епидермална некролиза, мошне ретко се регистрираат во врска со употребата на НСАИЛ и некои селективни инхибитори на COX-2, за време на постмаркетингското следење (видете дел 4.8). Се покажа дека пациентите се на највисок степен на ризик од овие реакции во раните фази на терапијата, при што почетокот на реакцијата во повеќето случаи настанува во првиот месец од третманот. Сериозни реакции на хиперсензитивност (на пример, анафилакса и ангиоедеми) се пријавени кај пациенти кои примале еторикоксиб (видете дел 4.8). Некои селективни инхибитори на COX-2 се поврзани со зголемен ризик од кожни реакции кај пациенти со историја на било каква медикаментозна алергија. Терапијата со еторикоксиб се прекинува при првата појава на исип на кожата, мукозни лезии, или било кој друг знак на хиперсензитивност.

Еторикоксиб може да ја маскира треската или другите знаци на воспаление.

Потребна е претпазливост кога еторикоксиб се аплицира истовремено со варфарин или други орални антикоагуланти (видете дел 4.5).

Употребата на еторикоксиб, како што е случај со сите лекови кои ја инхибираат циклооксигеназата / синтезата на простагландин, не се препорачува за жени кои настојуваат да забременат (видете дел 4.6, 5.1 и 5.3).

### *Лактоза.*

-Пациенти со ретки наследни проблеми со нетолеранција на галактоза, недостиг на вкупна лактаза или на гликоза-галактозна малапсорпција, не треба да го земаат овој медицински производ.

### *Натриум*

Овој медицински производ содржи помалку од 1 ммол натриум (23 mg) во филм – обложена таблета, што во суштина значи “без натриум”.

## **4.5. Интеракција со други лекови и други форми на интеракција**

### *Фармакодинамски интеракции*

*Орални антикоагуланти:* Кај лица стабилизирани на хронична терапија со варфарин, апликацијата на еторикоксиб 120 mg дневно беше поврзана со околу 13% зголемување на протромбинското време



според Меѓународниот стандардизиран однос (МСО). Според тоа, пациентите кои примаат орални антикоагуланти треба внимателно да се следат од аспект на нивното протромбинско време според МСО, особено во првите неколку денови од започнување на терапијата со еторикоксиб или од промената на дозата на еторикоксиб (видете дел 4.4).

*Диуретици, АКЕ-инхибитори и антагонисти на Ангиотензин II:* НСАИЛ може да го редуцираат дејството на диуретиците и другите антихипертензивни лекови. Кај некои пациенти со нарушена бубрежна функција (на пр. дехидрирани пациенти или постари пациенти со нарушена бубрежна функција), истовремената апликација на АКЕ-инхибитор или антагонист на Ангиотензин II, како и средства кои ја инхибираат циклооксигеназата, може да предизвика додатно нарушување на бубрежната функција, вклучително и можна акутна бубрежна инсуфициенција, што е обично реверзибилно. Овие интеракции треба да се земат предвид кај пациенти кои примаат еторикоксиб истовремено со АКЕ-инхибитори или антагонисти на Ангиотензин II. Според тоа, комбинацијата треба да се аплицира со претпазливост, особено кај постарите лица. Пациентите да бидат соодветно хидрирани и да се предвиди следење на бубрежната функција по започнување на паралелната терапија, како и натамошни редовни контроли.

*Ацетилсалицилна киселина:* Во едно проучување извршено врз здрави лица, во стабилна состојба, апликацијата на еторикоксиб 120 mg еднаш дневно не предизвика ефект врз антитромбоцитното дејството на ацетилсалицилната киселина (81 mg еднаш дневно). Еторикоксиб може да се употреби истовремено со ацетилсалицилна киселина, во дози кои се користат за кардиоваскуларна профилакса (ниски дози на ацетилсалицилна киселина). Меѓутоа, истовремена апликација на ацетилсалицилна киселина со ниска доза и еторикоксиб може да предизвика зголемен степен на појава на гастроинтестинален улкус или други компликации, во споредба со индивидуалната употреба на еторикоксиб. Истовремената апликација на еторикоксиб со дози на ацетилсалицилна киселина над оние кои се предвидени за кардиоваскуларна профилакса, или со други НСАИЛ, не се препорачува (видете дел 5.1 и 4.4).

*Циклоспорин и такролимус:* Иако оваа интеракција не е проучена со еторикоксиб, истовремената апликација на циклоспорин или такролимус со НСАИЛ може да го зголеми нефротоксичниот ефект на примениот циклоспорин или такролимус. Бубрежната функција треба да се следи доколку во комбинација се користи еторикоксиб и некој од овие лекови.

#### *Фармакокинетички интеракции*

##### *Влијание на еторикоксиб врз фармакокинетиката на други лекови*

*Литиум:* НСАИЛ го намалуваат бубрежното излачување на литиум и, според тоа, го зголемуваат нивото на литиум во плазма. По потреба, внимателно да се следи нивото на литиум во крвта и да се прилагоди дозирањето на литиум за време на примањето на оваа комбинација на лекови како и при повлекувањето на НСАИЛ.

*Метотрексат:* Во две студии е извршено проучување на влијанието на еторикоксиб 60, 90 или 120 mg аплициран еднаш на ден во траење од 7 дена, кај пациенти кои примале дози на метотрексат од 7,5 до 20 mg еднаш неделно, за третирање на ревматоиден артритис. Еторикоксиб во доза од 60 и 90 mg немаше никакво влијание врз концентрацијата на метотрексат во плазма или врз реналниот клиренс. Во една студија, еторикоксиб 120 mg не покажа никакво влијание, но во друга студија, еторикоксиб 120 mg предизвика зголемување на концентрацијата на метотрексат во плазмата за 28% и намалување на реналниот клиренс на метотрексат за 13%. Кога еторикоксиб и метотрексат се аплицираат истовремено, се препорачува соодветно следење на токсичноста која се однесува на метотрексат.

*Орални контрацептивни средства:* Еторикоксиб 60mg даден паралелно со орално контрацептивно средство кое содржи 35 микрограми етинил естрадиол (ЕЕ) и 0.5 до 1 mg норетиндрон во траење од 21 ден, ја зголеми стабилната состојба на  $AUC_{0-24h}$  на ЕЕ за 37%. Еторикоксиб 120 mg даден со истото орално контрацептивно средство, истовремено или со разлика од 12 часа, ја зголеми стабилната состојба на  $AUC_{0-24h}$  на ЕЕ за 50 до 60%. Ова зголемување на концентрацијата на ЕЕ треба да се



земе предвид при изборот на орално контрацептивно средство за употреба со еторикоксиб. Поголемата изложеност на ЕЕ може да ја зголеми инциденцата на несакани дејства поврзани со оралните контрацептивни средства (на пр. венозни тромбоемболиски настани кај жени со потенцијален ризик).

*Хормонска заменска терапија (ХЗТ):* Апликацијата на еторикоксиб 120 mg со хормонска заменска терапија која се состои од коњуигирани естрогени (0,625 mg PREMARIN) во траење од 28 дена, резултираше во зголемување на средната вредност на стабилната состојба на  $AUC_{0-24ч}$  на некоњуигиран естрон (41%), еквилин (76%) и 17- $\beta$ -естрадиол (22%). Влијанието на препорачаните хронични дози на еторикоксиб (30, 60 и 90 mg) не е проучено. Влијанието на еторикоксиб 120 mg во услови на изложеност ( $AUC_{0-24ч}$ ) на овие естрогенски компоненти на PREMARIN беше помалку од половина во однос на вредностите кои беа регистрирани кога PREMARIN бил аплициран индивидуално и со зголемена доза од 0,625 на 1,25 mg. Клиничката значајност на овие зголемувања не е позната, а повисоки дози на PREMARIN не се проучувани во комбинација со еторикоксиб. Овие зголемувања на концентрацијата на естрогените треба да се земе предвид при изборот на хормонска терапија во постменопауза за употреба со еторикоксиб, бидејќи зголемената изложеност на естроген би можела да го зголеми ризикот од несакани дејства поврзани со ХЗТ.

*Преднизон / преднизолон:* Во студиите за интеракција на лековите, еторикоксиб не покажа клинички значајни влијанија врз фармакокинетиката на преднизон / преднизолон.

*Дигоксин:* Еторикоксиб 120 mg аплициран еднаш дневно во траење од 10 дена, врз здрави волонтери, не предизвика промена на стабилното ниво на плазма на  $AUC_{0-24ч}$  или на бубрежната елиминација на дигоксин. Беше забележано зголемување на дигоксин  $C_{max}$  (отприлика 33%). Ова зголемување начелно не е битно за повеќето пациенти. Меѓутоа, пациентите со висок степен на ризик од токсичност од дигоксин треба да се следат од овој аспект, кога еторикоксиб и дигоксин се аплицираат истовремено.

*Влијание на еторикоксиб врз лекови кои се метаболизираат со сулфотрансфери*

Еторикоксиб е инхибитор на дејството на човечката сулфотрансфераза, конкретно SULT1E1 и се покажа дека ги зголемува серумските концентрации на етинил естрадиол. Иако сознанијата за влијанието на мноштво сулфотрансфери во моментот се скромни, а клиничките последици за многу лекови сè уште се испитуваат, разумно е да се биде внимателен кога еторикоксиб се аплицира паралелно со други лекови кои првенствено се метаболизираат од страна на човечките сулфотрансфери (на пр. орален салбутамол и миноксидил).

*Влијание на еторикоксиб врз лекови кои се метаболизираат од страна на CYP изоензими*

Врз основа на *ин витро* проучувања, еторикоксиб не би требало да ги инхибира цитохромите P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 или 3A4. Во едно проучување извршено врз здрави лица, дневната апликација на еторикоксиб 120 mg не предизвика промена на хепаталното дејство на CYP3A4, што беше оценето со помош на тестот за еритромицин во здивот.

*Влијание на други лекови врз фармакокинетиката на еторикоксиб*

Главната патека на метаболизмот на еторикоксиб зависи од CYP ензимите. Познато е дека CYP3A4 придонесува за метаболизмот на еторикоксиб *ин vivo*. *Ин витро* проучувањата покажуваат дека CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 и CYP2C19 може, исто така, да ја катализираат главната метаболитска патека, но нивните квантитативни улоги не се проучувани *ин vivo*.

*Кетоконазол:* Кетоконазолот, моќен инхибитор на CYP3A4, аплициран во доза од 400 mg еднаш на ден во траење од 11 дена врз здрави волонтери, не изврши никакво клинички значајно влијание врз фармакокинетиката на единечна доза од 60 mg еторикоксиб (43% зголемување на  $AUC_{0-24ч}$ ).

*Вориконазол и Миконазол:* Истовремената употреба било на перорален вориконазол или локален перорален гел миконазол, моќни CYP3A4 инхибитори, со еторикоксиб предизвикало мало

зголемување на изложеноста на еторикоксиб, но врз основа на објавените податоци не се смета за клинички значајно.

*Рифампицин:* Истовремена апликација на еторикоксиб со рифампицин, моќен поттикнувач на СУР ензимите, предизвика 65% намалување на концентрациите на плазма на еторикоксиб. Оваа интеракција може да резултира во повторна појава на симптомите кога еторикоксиб се аплицира истовремено со рифампицин. Иако овие информации може да сугерираат зголемување на дозата, дози на еторикоксиб повисоки од оние кои се наведени за секоја индикација, не се проучени во комбинација со рифампицин и, според тоа, не се препорачуваат (видете дел 4.2).

*Антациди:* Антацидите не вршат неповолно влијание врз фармакокинетиката на еторикоксиб во обем кој би бил клинички релевантен.

#### **4.6 Фертилитет, бременост и доење**

##### *Бременост*

За еторикоксиб не постојат клинички податоци за состојби на веќе настаната бременост. Проучувањата врз животни покажале репродуктивна токсичност (видете дел 5.3). Степенот на ризик кај човекот во фаза на бременост не е познат. Еторикоксиб, како што е случај и со другите лекови кои ја инхибираат синтезата на простагландин, може да предизвикаат инерција на матката и предвремено затворање на ductus arteriosus за време на последниот триместар. Еторикоксиб е контраиндициран во бременоста (видете дел 4.3). Доколку жената забремени за време на третманот, терапијата со еторикоксиб се прекинува.

##### *Доење*

Сè уште не е познато дали еторикоксиб се излачува во човечкото млеко. Еторикоксиб се излачува во млекото на женки стаорци во фаза на доење. Жени кои примаат еторикоксиб не смеат да дојат (видете дел 4.3 и 5.3).

##### *Фертилитет*

Употребата на еторикоксиб, како што е случај и со секоја лековита супстанција која ги инхибира COX-2, не се препорачува за жени кои настојуваат да забременат.

#### **4.7 Влијание врз способноста за управување возило и ракување со машини**

Меѓутоа, пациенти кај кои се јавила зашеметеност, вртоглавица или поспаност додека примаат еторикоксиб, не треба да управуваат возило или да ракуваат со машини.

#### **4.8 Несакани дејства**

##### *Преглед на профилот на безбедност*

Во клиничките испитувања, еторикоксиб е разгледуван од аспект на безбедноста, врз 9295 лица, од кои 6757 беа пациенти со остеоартритис (ОА), ревматоиден артритис (РА), хронична болка во долниот дел на 'рбетот или анкилозен спондилитис (отприлика 600 пациенти со ОА или РА се третирани во траење од една година или повеќе).

Клиничките проучувања покажаа дека профилот на несакани дејства е сличен кај пациентите со ОА или РА, кои се третирани во траење од една година или подолго.

Во едно клиничко испитување на акутен гихтичен артритис, пациентите беа третирани со еторикоксиб 120 mg еднаш дневно, во траење од осум дена. Профилот на несакани дејства во ова проучување беше начелно сличен како оној што беше регистриран во комбинираниите проучувања на пациенти со остеоартритис, ревматоиден артритис и хронична болка во долниот дел на 'рбетот.

Во една програма за добивање резултати за кардиоваскуларната безбедност, врз основа на збирни податоци собрани од три споредбени испитувања со активна супстанција, 17412 пациенти со остеоартритис или ревматоиден артритис беа третирани со еторикоксиб (60 mg или 90 mg), со средно

времетраење на третманот од околу 18 месеци. Податоците за безбедност и другите информации добиени од оваа програма, се прикажани во дел 5.1.

Во клиничките испитувања за акутна постоперативна дентална болка по операција која вклучува 614 пациенти лекувани со еторикоксиб (90 mg или 120 mg), профилот на несакани дејства во овие испитувања бил воглавно сличен на оној пријавен во комбинираниите испитувања на пациенти со ОА, РА или хронична болка во долниот дел на 'рбетот.

#### Табеларна листа на несакани реакции

Во клиничките испитувања врз пациенти со ОА, РА, хронична болка во долниот дел на 'рбетот или анкилозен спондилитис, третирани со еторикоксиб 30 mg, 60 mg или 90 mg се до препорачаната доза во траење од најмногу 12 недели, или во проучувањата извршени со помош на програмата „MEDAL" во траење од 3½ години, или во краткотрајните испитувања до 7 дена за акутна болка, или пак врз основа на постпродажното искуство (видете Табела 1), регистрирани се следните несакани дејства, чијашто инциденца е поголема од случаите на третман со плацебо:

Табела 1

| Системска класификација на органи                            | Поим на несакана реакција                                                                                                                                                 | Категорија на фреквенција* |
|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| <b>Инфекции и инфестации</b>                                 | Алвеоларен остеоитис                                                                                                                                                      | Чести                      |
|                                                              | Гастроентеритис, инфекција на горните дишни патишта, инфекција на уринарниот тракт                                                                                        | Невообичаени               |
| <b>Пореметувања на крвта и лимфниот систем</b>               | Анемија (примарно асоцирана со гастроинтестинално крварење), леукопенија, тромбоцитопенија                                                                                | Невообичаени               |
| <b>Пореметувања на имунолошкиот систем</b>                   | Хиперсензитивност <sup>†‡</sup>                                                                                                                                           | Невообичаени               |
|                                                              | Ангиедем/анафилактични/анафилактоидни реакции вклучително и шок <sup>†</sup>                                                                                              | Ретки                      |
| <b>Пореметувања на метаболизмот и исхраната</b>              | Едем/задршка на течност                                                                                                                                                   | Чести                      |
|                                                              | Зголемување или намалување на апетит, стекнување на тежина                                                                                                                | Невообичаени               |
| <b>Психијатриски пореметувања</b>                            | Анксиозност, депресија, намалена ментална острина, халуцинации <sup>†</sup>                                                                                               | Невообичаени               |
|                                                              | Конфузија <sup>†</sup> , немир <sup>†</sup>                                                                                                                               | Ретки                      |
| <b>Пореметувања на нервиот систем</b>                        | Вртоглавица, главоболка                                                                                                                                                   | Чести                      |
|                                                              | Дисгеузија, несоница, парестезија/хипестезија, поспаност                                                                                                                  | Невообичаени               |
| <b>Пореметувања на очите</b>                                 | Заматен вид, конјунктивитис                                                                                                                                               | Невообичаени               |
| <b>Пореметувања на ушите и ушниот лавиринт</b>               | Тинитус, вртоглавица                                                                                                                                                      | Невообичаени               |
| <b>Пореметувања на срцето</b>                                | Палпитации, аритмија <sup>†</sup>                                                                                                                                         | Чести                      |
|                                                              | Атријална фибрилација, тахикардија <sup>†</sup> , конгестивна срцева слабост, неспецифични ЕКГ промени, ангина пекторис <sup>†</sup> , миокардијален инфаркт <sup>§</sup> | Невообичаени               |
| <b>Васкуларни пореметувања</b>                               | Хипертензија                                                                                                                                                              | Чести                      |
|                                                              | Напливи на црвенило, цереброваскуларен испад <sup>§</sup> , минлив исхемичен напад <sup>†</sup> , хипертензивна криза <sup>†</sup> , васкулитис <sup>†</sup>              | Невообичаени               |
| <b>Респираторни, торакални и медијастинални пореметувања</b> | Бронхоспазам <sup>†</sup>                                                                                                                                                 | Чести                      |
|                                                              | Кашлица, диспнеа, епистаксис                                                                                                                                              | Невообичаени               |
| <b>Гастроинтестинални пореметувања</b>                       | Абдоминална болка <sup>#</sup>                                                                                                                                            | Многу чести                |
|                                                              | Запек, гасови, гастритис, горушица/киселински рефлукс, пролив, диспепсија/епигастрична                                                                                    | Чести                      |

|                                                              |                                                                                                                                                                                                                                   |                    |
|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
|                                                              | неудобност, гадење, повраќање, езофагитис, улкус во устата                                                                                                                                                                        |                    |
|                                                              | Абдоминална напнатост, промена во начинот на движење на цревата, сува уста, гастродуоденален улкус, пептични улкуси вклучувајќи гастроинтестинална перфорација и крварење, синдром на иритабилно црево, панкреатитис <sup>‡</sup> | Невообичаени       |
| <b>Хепатобилијарни пореметувања</b>                          | Покачено ALT, покачено AST                                                                                                                                                                                                        | Чести              |
|                                                              | Хепатитис <sup>‡</sup>                                                                                                                                                                                                            | Ретки              |
|                                                              | Хепатална слабост <sup>‡</sup> , жолтица <sup>‡</sup>                                                                                                                                                                             | Ретки <sup>†</sup> |
| <b>Пореметувања на кожа и поткожно ткиво</b>                 | Екхимоза                                                                                                                                                                                                                          | Чести              |
|                                                              | Едеми на лицето, јадеж, исип, еритем <sup>‡</sup> , уртикарија <sup>‡</sup>                                                                                                                                                       | Невообичаени       |
|                                                              | Стивенс-Джонсонов синдром <sup>‡</sup> , токсична епидермална некролиза <sup>‡</sup> , фиксирана ерупција од лекот <sup>‡</sup>                                                                                                   | Ретки <sup>†</sup> |
| <b>Пореметувања на мускулоскелетно, сврзно ткиво и коски</b> | Мускулен грч/спазам, мускулоскелетна болка/крутост                                                                                                                                                                                | Невообичаени       |
| <b>Бубрежни и уринарни пореметувања</b>                      | Протеинурија, зголемен серумски креатинин, бубрежна слабост/бубрежна инсуфициенција <sup>‡</sup> (видете дел 4.4)                                                                                                                 | Невообичаени       |
| <b>Општи пореметувања и состојби на место на апликација</b>  | Астенија/замор, заболување кое наликува на грип                                                                                                                                                                                   | Чести              |
|                                                              | Болка во градите                                                                                                                                                                                                                  | Невообичаени       |
| <b>Испитувања</b>                                            | Зголемена азотна уреа во крв, зголемена креатин фосфокиназа, хиперкалемија, покачена мокрачна киселина                                                                                                                            | Невообичаени       |
|                                                              | намален натриум во крвта                                                                                                                                                                                                          | Ретки              |

\*Категорија на фреквенција: Дефинирана за секој поим на несакано искуство според пријавената инциденца во базата на податоци во клиничките испитувања: Многу чести ( $\geq 1/10$ ), Чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), Невообичаени ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), Ретки ( $\geq 1/10,000$  до  $< 1/1000$ ), Многу ретки ( $< 1/10,000$ ).

<sup>‡</sup> Оваа несакана реакција била идентификувана во тек на постмаркетиншкото следење. Нејзината пријавена фреквенција била проценета врз основа на највисоката забележана фреквенција низ податоците од клиничкото испитување собрани по индикација и одобрена доза.

<sup>†</sup> Категоријата на фреквенција "Ретки" била дефинирана според водичот за Збирен извештај за особините на лекот (СМПЦ) (рев. 2, Септ 2009) врз основа на проценетото високо врзување на 95% интервал на доверба за 0 настани според бројот на лекувани лица со ARCOXIA во анализата на податоците од Фаза III собрани според доза и индикација (n=15,470).

<sup>В</sup> Хиперсензитивноста вклучува поими "алергија", "алергија на лек", "хиперсензитивност на лек", "хиперсензитивност", "неспецифична хиперсензитивност", "реакција на хиперсензитивност" и "неспецифична алергија".

<sup>§</sup> Врз основа на анализите од долготрајните клинички испитувања со плацебо и активна контрола, селективните COX-2 инхибитори биле поврзани со зголемен ризик од сериозни тромботични артериски настани, вклучувајќи миокардијален инфаркт и мозочен удар. Малку е веројатно дека зголемувањето на апсолутниот ризик за вакви настани ќе надмине 1% годишно врз основа на постоечките податоци (невообичаени).

Во врска со употребата на НСАИЛ, регистрирани се следните сериозни несакани дејства и истите не може да се исклучат за еторикоксиб: нефротоксичност, вклучително и интерстицијален нефритис и нефротски синдром.

**Пријавување на претпоставени несакани реакции**

Пријавувањето на можните несакани реакции по ставањето на лекот во промет е важно. Тоа овозможува континуиран надзор на рамнотежата помеѓу користа и ризикот од лекот. Се молат здравствените работници да ги пријавуваат сите претпоставени несакани реакции преку Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54, кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

#### 4.9 Предозирање

Во клиничките проучувања, апликацијата на единечни дози на еторикоксиб до 500 mg и повеќекратни дози до 150 mg/ден во траење од 21 ден, не резултираше со значајна токсичност. Беше регистрирана акутна предозираност со еторикоксиб, но во поголемиот број случаи не беа регистрирани несакани дејства. Најчесто регистрираните несакани дејства беа конзистентни со безбедносниот профил на еторикоксиб (на пр. гастроинтестинални настани, кардиоренални настани).

Во случај на предозираност, логично е да се применат вообичаените интервентни мерки, на пр. од гастроинтестиналниот тракт се отстранува неапсорбираниот материјал, се воведува клиничко следење и се воспоставува супортивна терапија, по потреба.

Еторикоксиб не може да се дијализира по пат на хемодијализа; не е познато дали еторикоксиб може да се дијализира по пат на перитонеална дијализа.

### 5. ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБЕНОСТИ

#### 5.1. Фармакодинамски особености

Фармакотерапевтска група: Антиинфламаторни и антиревматски производи, нестероиди, коксиди, АТС шифра: M01 AH05.

##### Механизам на дејствување

Еторикоксиб е перорален, селективен инхибитор на циклооксигеназа (COX-2) во рамките на клинички предвидените дози.

Во текот на проучувањата извршени во областа на клиничката фармакологија, ARCOXIA предизвика инхибиција на COX-2 зависна од дозата, а без инхибиција на COX-1, во дози до најмногу 150 mg на ден. Еторикоксиб не ја инхибираше синтезата на гастричен простагландин и немаше влијание врз функцијата на тромбоцитите.

Циклооксигеназата е одговорна за создавањето на простагландини. Идентификувани се две изоформи, COX-1 и COX-2. COX-2 е изоформа на ензимот кој се покажа дека се индуцира со про-воспалителни стимулации и се смета дека е првенствено одговорен за синтезата на простаноидните медијатори на болката, воспалението и треската. Исто така, COX-2 е вклучен и при овулацијата, имплантацијата и затворањето на ductus arteriosus, регулација на бубрежната функција, како и на функциите на централниот нервен систем (индукција на треска, перцепција на болка и когнитивната функција). Тој може, исто така, да игра улога и во лечење на улкус. COX-2 е идентификуван во ткивото околу гастричните улкуси кај машките лица, но не е утврдена неговата релевантност во лечењето на улкусите.

##### Клиничка ефикасност и безбедност

##### Ефикасност

Кај пациенти со остеоартритис (ОА), еторикоксиб 60 mg еднаш дневно покажа значително подобрување на резултатите во однос на болката и во однос на проценката на пациентот за состојбата на заболувањето. Овие полезни ефекти се забележани уште вториот ден од терапијата и продолжија да егзистираат и до 52 недели. Проучувањата со еторикоксиб 30 mg еднаш дневно покажаа супериорна ефикасност во однос на плацебо, за времетраење на третманот од 12 недели (врз



основа на слични методи за оценување како што беше погоре наведено). Во едно проучување на обемот на дозата, еторикоксиб 60 mg покажа значително поголемо подобрување отколку 30 mg за сите 3 примарни цели, за времетраење на третманот од 6 недели. Дозата од 30 mg не е проучувана за остеоартритис на рацете.

Кај пациенти со ревматоиден артритис (РА), и еторикоксиб од 60 mg и од 90 mg еднаш дневно, обете покажаа значително подобрување во однос на болката, воспалението и подвижноста. Во испитувањата кои ги проценувале дозите од 60 mg и од 90 mg, овие полезни ефекти продолжија да егзистираат во текот на целото времетраење на третманот од 12 недели. Во испитување кое ја проценувало дозата од 60 mg во споредба со дозата од 90 mg, и двете дози на еторикоксиб од 60 mg еднаш дневно и од 90 mg еднаш дневно биле поефикасни од плацебо. Дозата од 90 mg еднаш дневно била супериорна во однос на дозата од 60 mg еднаш дневно за Глобалната проценка на болка кај пациенти (0-100 mm визуелна аналогна скала) со просечно подобрување од **-2.71 mm (95% ЦИ: -4.98 mm, -0.45 mm)**.

Кај пациенти кои добиле напад од акутен гихтичен артритис, еторикоксиб 120 mg еднаш дневно, за времетраење на третманот од осум дена, покажа намалување на умерена до екстремна болка и воспаление во зглобовите, во споредба со индометацин 50 mg трипати на ден. Намалувањето на болката беше забележано уште на четири часа по започнување на третманот.

Кај пациенти со анкилозен спондилитис, еторикоксиб 90 mg еднаш дневно покажа значително подобрување во однос на болката во 'рбетот, воспалението, крутоста и функцијата. Клиничката полза од еторикоксиб беше забележана уште вториот ден од терапијата по започнување на третманот и продолжи да егзистира во текот на целото времетраење на третманот од 52 недели. Во второ испитување кое вршело проценка на дозата од 60 mg во споредба со дозата од 90 mg, еторикоксиб од 60 mg дневно и од 90 mg дневно покажале слична ефикасност во споредба со напроксен 1000 mg дневно. Кај лица кои несоодветно реагирале на 60 mg дневно во тек на 6 недели, зголемување на дозата на 90 mg дневно го подобрил скорот за интензитет на спинална болка (0-100mm визуелна аналогна скала) во споредба со продолжување со 60 mg дневно, со просечно подобрување од -2.70 mm (95% CI: -4.88 mm, -0.52 mm).

Во клиничко проучување за проценка на постоперативна дентална болка, еторикоксиб 90 mg бил даван еднаш дневно до најмногу три дена. Во подгрупата на пациенти со умерена болка на почетокот, еторикоксиб 90 mg покажал сличен аналгестички ефект со оној на ибупрофен 600 mg (16.11 vs. 16.39; P=0.722), и поголем од оној на парацетамол/кодеин 600 mg/60 mg (11.00; P<0.001) и плацебо (6.84; P<0.001) мерено според вкупното намалување на болката во тек на првите 6 часа за (TOPAR6). Односот на пациенти кои пријавиле употреба на дополнителен лек за болка во тек на првите 24 часа од дозирањето бил 40.8% за еторикоксиб 90 mg, 25.5% за ибупрофен 600 mg Q6h, и 46.7% за парацетамол/кодеин 600 mg/60 mg Q6h во споредба со 76.2% за плацебо. Во ова проучување, средното време на почеток на дејството (видливо намалување на болката) на 90 mg еторикоксиб бил 28 минути по дозирањето.

### Безбедност

#### Мултинационална долгорочна програма за третирање на артритис со еторикоксиб и диклофенак (програма „MEDAL“)

Програмата MEDAL беше проспективна дизајнирана програма за прикажување на кардиоваскуларните (CV) безбедносни резултати врз основа на збирни податоци собрани од три наизменични двојно слепи контролирани испитувања со активен компаратор и тоа студија MEDAL, EDGE II и EDGE.

Студијата MEDAL беше предвидена да се фокусира на кардиоваскуларните резултати кај 17804 пациенти со ОА и 5700 пациенти со РА, кои беа третирали со еторикоксиб 60mg (за ОА), односно 90 mg (за ОА и РА), или диклофенак 150 mg на ден, за среден период од 20,3 месеци (максимум 42,3 месеци, средна вредност: 21,3 месеци). Во ова испитување беа евидентирани само сериозните несакани дејства и прекинувањата поради појава на некое несакано дејство.



Студиите EDGE и EDGE II имаа за цел да ги споредат гастроинтестиналните граници на толеранција на еторикоксиб наспроти диклофенак. Студијата EDGE опфаќаше 7111 пациенти со ОА, кои примаа доза на еторикоксиб 90 mg на ден (1,5 пати повеќе од дозата препишана за ОА) или диклофенак 150 mg на ден, за среден период од 9,1 месеци (максимум 16,6 месеци, средна вредност: 11,4 месеци). Студијата EDGE II опфаќаше 4086 пациенти со ПА, кои беа третирани со еторикоксиб 90 mg на ден или диклофенак 150 mg на ден, за среден период од 19,2 месеци (максимум 33,1 месеци, средна вредност: 24 месеци).

Во збирната програма MEDAL, 34701 пациенти со ОА или ПА беа третирани за среден период од 17,9 месеци (максимум 42,3 месеци, средна вредност: 16,3 месеци), при што околу 12800 пациенти беа третирани за период поголем од 24 месеци. Пациентите кои беа регистрирани во програмата имаа широк опсег на основно ниво на кардиоваскуларни и гастроинтестинални фактори на ризик. Пациенти со понова историја на миокардијален инфаркт, пресадување на бајпас на коронарна артерија, или перкутана коронарна интервенција во рок од 6 месеци пред нивната регистрација, не беа земени предвид. Во студијата беше дозволена употреба на средства за заштита на гастроинтестиналниот тракт и ниски дози на аспирин.

#### Целокупна безбедност:

Не беше забележана значителна разлика помеѓу еторикоксиб и диклофенак, во однос на кардиоваскуларните тромботски настани. Кардиоренални несакани дејства беа забележани со поголема зачестеност во терапијата со еторикоксиб отколку со диклофенак, при што овој ефект беше и зависен од дозата (конкретни резултати види подолу). Гастроинтестинални и хепатални несакани дејства беа забележани значително позачестено во терапијата со диклофенак отколку со еторикоксиб. Инциденцата на несакани дејства во EDGE и EDGE II и на несаканите дејства кои се сметаа за сериозни или кои резултира во прекинување на студијата MEDAL, беше поголема во терапијата со еторикоксиб отколку со диклофенак.

#### Кардиоваскуларни безбедносни резултати:

Беше извршена споредба на степенот на потврдени, сериозни, тромботски кардиоваскуларни несакани дејства (кои се состојат од кардијални, цереброваскуларни и периферно-васкуларни настани) помеѓу еторикоксиб и диклофенак и податоците се резимирани во табелата што следи. Не беа забележани никакви статистички значајни разлики во степенот на тромботски настани помеѓу еторикоксиб и диклофенак, во однос на сите анализирани подгрупи, кои опфаќаа пациенти со широк опсег на основно ниво на кардиоваскуларен ризик. Доколку се разгледуваат одделно, релативните ризици за потврдените, сериозни, тромботски кардиоваскуларни несакани дејства во терапијата со еторикоксиб 60 mg или 90 mg во споредба со диклофенак 150 mg, се слични.

| Табела 2: Стапка на потврдени тромботски кардиоваскуларни настани (збирна програма MEDAL)            |                                                       |                                                   |                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------|
|                                                                                                      | Еторикоксиб<br>(N=16819)<br>25836 пациент /<br>години | Диклофенак<br>(N=16483)<br>24766 пациент / години | Споредба помеѓу<br>третманите |
|                                                                                                      | Степен <sup>†</sup> (95% CI)                          | Степен <sup>†</sup> (95% CI)                      | Релат. ризик (95%CI)          |
| Потврдени сериозни, тромботски кардиоваскуларни несакани дејства                                     |                                                       |                                                   |                               |
| По протокол                                                                                          | 1.24 (1.11, 1.38)                                     | 1.30 (1.17, 1.45)                                 | 0.95 (0.81, 1.11)             |
| За третирање                                                                                         | 1.25 (1.14, 1.36)                                     | 1.19 (1.08, 1.30)                                 | 1.05 (0.93, 1.19)             |
| Потврдени кардијални испади                                                                          |                                                       |                                                   |                               |
| По протокол                                                                                          | 0.71 (0.61, 0.82)                                     | 0.78 (0.68, 0.90)                                 | 0.90 (0.74, 1.10)             |
| За третирање                                                                                         | 0.69 (0.61, 0.78)                                     | 0.70 (0.62, 0.79)                                 | 0.99 (0.84, 1.17)             |
| Потврдени цереброваскуларни настани                                                                  |                                                       |                                                   |                               |
| По протокол                                                                                          | 0.34 (0.28, 0.42)                                     | 0.32 (0.25, 0.40)                                 | 1.08 (0.80, 1.46)             |
| За третирање                                                                                         | 0.33 (0.28, 0.39)                                     | 0.29 (0.24, 0.35)                                 | 1.12 (0.87, 1.44)             |
| Потврдени периферно-васкуларни настани                                                               |                                                       |                                                   |                               |
| По протокол                                                                                          | 0.20 (0.15, 0.27)                                     | 0.22 (0.17, 0.29)                                 | 0.92 (0.63, 1.35)             |
| За третирање                                                                                         | 0.24 (0.20, 0.30)                                     | 0.23 (0.18, 0.28)                                 | 1.08 (0.81, 1.44)             |
| <sup>†</sup> Настани на 100 пациент/години; CI = интервал на доверба (confidence interval)           |                                                       |                                                   |                               |
| N = вкупен број на пациенти опфатени во популацијата „По протокол“                                   |                                                       |                                                   |                               |
| По протокол: сите настани регистрирани во текот на проучуваната терапија или во период од 14 дена по |                                                       |                                                   |                               |

прекинувањето (со исклучок на пациенти кои примиле <75% од проучуваниот лек, или кои примиле НСАИЛ кои не се предмет на студијата >10% од времето).

За третирање: сите потврдени настани до крајот на испитувањето (вклучително и пациенти кои потенцијално биле изложени на интервенции кои не се предмет на студијата, по прекинување на терапијата со лекови кои се предмет на студијата). Вкупниот број на пациенти испитани по случаен избор, n=17412 за еторикоксиб и 17289 за диклофенак.

Кардиоваскуларната смртност, како и целокупната смртност, беше слична помеѓу групите третирани со еторикоксиб и диклофенак.

Кардиоренални настани:

Приближно 50% од пациентите регистрирани во студијата MEDAL, имаа историја на хипертензија на основно ниво. Во текот на проучувањето, инциденцата на прекинувања поради несакани дејства во поврзаност со хипертензија, беше статистички значително поголема кај терапиите со еторикоксиб, отколку со диклофенак. Инциденцата на несакани дејства (прекинувања и сериозни настани) како конгестивна срцева слабост, забележа слична стапка кај терапијата со еторикоксиб 60 mg, во споредба со диклофенак 150 mg, но стапката беше повисока за терапијата со еторикоксиб 90 mg во однос на диклофенак 150 mg (статистички значајно за 90 mg еторикоксиб наспроти 150mg диклофенак во кохортата ОА на студијата MEDAL). Инциденцата на несакани дејства поврзани со потврдена конгестивна срцева слабост (настани кои се сериозни и резултираа во хоспитализација или упатување во ургентен центар), беше незначајно повисока за терапијата со еторикоксиб отколку со диклофенак 150 mg, при што овој ефект беше зависен од дозата. Инциденцата на прекинувања поради несакани дејства поврзани со појава на едеми, беше повисока за терапијата со еторикоксиб отколку со диклофенак 150 mg, при што овој ефект беше зависен од дозата (статистички значајно за еторикоксиб 90 mg, но не за еторикоксиб 60 mg).

Кардиореналните резултати за EDGE и EDGE II беа конзистентни со оние кои се опишани за студијата MEDAL.

Во поединечните студии на програмата MEDAL, за еторикоксиб (60 mg или 90 mg), апсолутната инциденца на прекинувањата во било која испитаничка група изнесуваше до 2,6% за хипертензија, до 1,9% за едеми и до 1,1% за конгестивна срцева слабост, при што повисока стапка на прекинувања беше забележана за терапијата со еторикоксиб 90mg отколку со еторикоксиб 60 mg.

Резултати за гастроинтестиналните граници на толеранција според програмата MEDAL:

Значително пониска стапка на прекинувања на третманот за било кое клинички (на пр. диспепсија, абдоминална болка, улкус) гастроинтестинално несакано дејство беше забележано во терапијата со еторикоксиб наспроти диклофенак, во секоја од трите студии - компоненти на програмата MEDAL. Стапките на прекинување поради несакани клинички гастроинтестинални настани на сто пациент/години за целото времетраење на студијата, изнесуваат како следи: 3,23 за еторикоксиб и 4,96 за диклофенак во студијата MEDAL; 9,12 со еторикоксиб и 12,28 со диклофенак во студијата EDGE; и 3,71 со еторикоксиб и 4,81 со диклофенак во студијата EDGE II.

Резултати за гастроинтестиналната безбедност според програмата MEDAL:

Целокупните настани во горниот дел на гастроинтестиналниот тракт беа дефинирани како перфорации, улкуси и крварење. Во подгрупата на целокупните настани во горниот дел на гастроинтестиналниот тракт кои се сметаат за комплицирани, спаѓаат перфорации, опструкции и комплицирано крварење; во подгрупата на настани во горниот дел на гастроинтестиналниот тракт кои се сметаат за некомплицирани, спаѓаат некомплицирано крварење и некомплицирани улкуси. Значително пониска стапка на целокупни настани во горниот дел на гастроинтестиналниот тракт беше забележана со еторикоксиб во однос на диклофенак. Овде не беше регистрирана значајна разлика помеѓу еторикоксиб и диклофенак во однос на стапката на комплицирани настани. За подгрупата на хеморагиски настани во горниот дел на гастроинтестиналниот тракт (комбинирано - комплицирани и некомплицирани), не беше регистрирана значајна разлика помеѓу еторикоксиб и диклофенак. Ползата за настаните во горниот дел на гастроинтестиналниот тракт од терапијата со еторикоксиб наспроти диклофенак, не беше статистички значајна кај пациентите кои паралелно примаша ниски дози на аспирин (отприлика 33% пациенти).

Стапките на сто пациент/години на потврдените комплицирани и некомплицирани настани во горниот дел на гастроинтестиналниот тракт (перфорации, улкуси и крварење (ПУК)) изнесуваа 0,67 (95% CI 0.57, 0.77) со еторикоксиб и 0,97 (95% CI 0.85, 1.10) со диклофенак, при што се добива релативен ризик од 0,69 (95% CI 0.57, 0.83).

Беше извршена пресметка на стапката за потврдените настани во горниот дел на гастроинтестиналниот тракт кај постарите пациенти, при што најголемо намалување беше забележано кај пациенти на возраст  $\geq 75$  години 1,35 [95% CI 0.94, 1.87] наспроти 2,78 [95% CI 2.14, 3.56], настани на сто пациент/години за еторикоксиб и диклофенак, засебно.

Стапките за потврдените клинички настани во долниот дел на гастроинтестиналниот тракт (перфорации на тенкото или дебелото црево, опструкции, или хеморагија (ПОХ)) не беа значајно различни помеѓу еторикоксиб и диклофенак.

Хепатални безбедносни резултати според програмата MEDAL:

Еторикоксиб беше доведен во врска со статистички значајна пониска стапка на прекинувања поради хепатални несакани дејства, наспроти диклофенак. Во збирната програма MEDAL, 0,3% од пациентите третирани со еторикоксиб и 2,7% од пациентите третирани со диклофенак, ја прекинаа терапијата поради хепатални несакани дејства. Стапката на сто пациент/години изнесуваше 0,22 за третманот со еторикоксиб и 1,84 за третманот со диклофенак ( $p$ -вредноста изнесуваше  $<0,001$  за еторикоксиб наспроти диклофенак). Меѓутоа, повеќето хепатални несакани дејства во програмата MEDAL не беа сериозни.

Дополнителни тромботски кардиоваскуларни безбедносни податоци

Во клиничките проучувања во кои не беа вклучени студиите од програмата MEDAL, околу 3100 пациенти беа третирани со еторикоксиб  $\geq 60$  mg на ден, во траење од 12 недели или подолго. Не постоеше забележлива разлика во стапката на потврдени, сериозни, тромботски кардиоваскуларни настани помеѓу пациентите третирани со еторикоксиб  $\geq 60$  mg, плацебо, или не-напроксен НСАИЛ. Меѓутоа, стапката на овие настани беше повисока кај пациентите третирани со еторикоксиб, во споредба со оние кои беа третирани со напроксен 500 mg двапати на ден. Разликата во антитромбоцитното дејство помеѓу некои НСАИЛ кои ја инхибираат COX-1 и селективните инхибитори на COX-2, може да биде клинички значајна за пациенти кај кои постои ризик од тромбоемболиски настани. Селективните инхибитори на COX-2 го намалуваат формирањето на системски (и, според тоа, веројатно ендотелиски) простациклин, без да влијаат неповолно врз тромбоцитниот тромбосан. Клиничката релевантност на овие регистрирани настани не е утврдена.

Дополнителни податоци за гастроинтестиналната безбедност

Во две 12-неделни двојно слепи ендоскопски проучувања на принципот, кумулативната инциденца на гастродуоденалниот улкус беше значително пониска кај пациентите третирани со еторикоксиб 120 mg еднаш дневно, отколку кај пациентите третирани или со напроксен 500 mg двапати на ден или ибупрофен 800 mg трипати на ден. Еторикоксиб покажа поголема инциденца на улкус во споредба со плацебо.

Проучување на бубрежната функција кај постари лица

Преку наизменично двојно слепо плацебо контролирано испитување на паралелни групи биле проценувани ефектите од 15-дневен третман со еторикоксиб (90 mg), целекоксиб (200 mg bid), напроксен (500 mg bid) и плацебо, за излачување на уринарен натриум, крвен притисок и други параметри на бубрежната функција, кај лица на возраст од 60 до 85 години, подложени на натриумска диета од 200-mEq/ден. Еторикоксиб, целекоксиб и напроксен имаа слично дејство врз излачувањето на уринарниот натриум во текот на двонеделниот третман. Сите споредбени активни состојки покажаа зголемување наспроти плацебо, во однос на систолниот крвен притисок; меѓутоа, третирањето со еторикоксиб покажа статистички значајно зголемување на 14. ден, во споредба со целекоксиб и напроксен (средно отстапување од стандардната вредност за систолниот крвен притисок: еторикоксиб 7,7 mmHg, целекоксиб 2,4 mmHg, напроксен 3,6 mmHg).

## 5.2. Фармакокинетички особености

### Апсорпција

Аплициран орално, еторикоксиб добро се апсорбира. Апсолутната биорасположивост изнесува отприлика 100%. По извршено дозирање од 120 mg еднаш дневно во стабилна состојба, највисоката вредност на концентрација во плазма (геометриска средна вредност  $C_{\max}=3,6 \mu\text{g/ml}$ ) беше забележана отприлика 1 час ( $T_{\max}$ ) по апликацијата врз возрасни лица на гладно. Областа на геометриската средна вредност под кривата ( $AUC_{0-24\text{ч}}$ ) изнесуваше  $37,8 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ . Фармакокинетиката на еторикоксиб е праволиниска преку целиот опсег на клиничките дози.

Дозирањето со примање храна (високомасен оброк) немаше влијание врз обемот на апсорпција на еторикоксиб, по апликацијата на доза од 120 mg. Беше засегната стапката на апсорпција, што резултираше во намалување на  $C_{\max}$  за 36% и зголемување на  $T_{\max}$  за 2 часа. Овие податоци не се сметаат за клинички значајни. Во клиничките испитувања, еторикоксиб е аплициран без оглед на примањето храна.

### Дистрибуција

Еторикоксиб е отприлика 92% врзан со протеин на човечка плазма во рамките на концентрации од 0,05 до  $5 \mu\text{g/ml}$ . Волуменот на дистрибуција во стабилна состојба ( $V_{\text{dss}}$ ) беше отприлика 120 L кај луѓе.

Еторикоксиб ја преминува плацентата кај стаорци и зајци, како и крвно-мозочната бариера кај стаорци.

### Биотрансформација

Еторикоксиб екстензивно се метаболизира со <1% од дозата која се појави во урината во основна форма. Главниот пат на метаболизмот за формирање на дериват на 6'-хидроксиметил се катализира со CYP ензимите. Се покажа дека CYP3A4 придонесува за метаболизмот на еторикоксиб *ин vivo*. *Ин vitro* студиите покажуваат дека CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 и CYP2C19 може, исто така, да ја катализираат главната метаболитска патека, но нивната квантитативна улога *ин vivo* не е проучена.

Кај машките лица се идентификувани пет метаболити. Основниот метаболит е дериват на еторикоксиб од 6'-карбоксилна киселина формиран со понатамошна оксидација на дериватот на 6'-хидроксиметил. Овие основни метаболити или не покажуваат никаква измерлива активност, или се само слабо активни како инхибитори на COX-2. Ниту еден од овие метаболити не ја инхибира COX-1.

### Елиминација

По извршена интравенска апликација на единечна доза на 25 mg радиообележан еторикоксиб врз здрави лица, 70% од радиоактивноста се појави во урината, а 20% во фецесот, главно во вид на метаболити. Помалку од 2% се појавија како непроменет лек.

Елиминација на еторикоксиб настанува речиси исклучиво преку метаболизмот, а потоа следи бубрежно излачување. Стабилни концентрации на еторикоксиб се достигнуваат во рок од седум дена по апликацијата на 120 mg еднаш дневно, со однос на акумулација од околу 2, што одговара на полуживот од околу 22 часа. Клиренсот на плазма по интравенска апликација на доза од 25 mg се проценува на околу 50 ml/min.

### Карактеристики кај пациентите:

**Постари пациенти:** Фармакокинетиката кај постари лица (на возраст од 65 години и повеќе) е слична како и кај младите.

**Пол:** Фармакокинетиката на еторикоксиб е слична кај мажите и жените.

**Хепатално нарушување:** Пациентите со слаба хепатална дисфункција (Child-Pugh поени 5-6) кои примаа еторикоксиб 60 mg еднаш на ден, покажаа отприлика 16% повисока средна вредност на AUC во споредба со здрави лица кои беа подложени на истиот режим. Пациентите со умерена хепатална дисфункција (Child-Pugh поени 7-9) кои примаа еторикоксиб 60 mg **секој втор ден**, покажаа слична средна вредност на AUC во споредба со здравите лица кои примаа еторикоксиб 60 mg еднаш на ден;



еторикоксид 30mg еднаш на ден не е проучен кај оваа популација. Не постојат клинички или фармакокинетички податоци за пациенти кои страдаат од сериозна хепатална дисфункција (Child-Pugh поени  $\geq 10$ ). (видете дел 4.2 и 4.3).

**Бубрежно нарушување:** Фармакокинетиката на единечна доза на еторикоксид 120 mg кај пациенти со умерена до силна бубрежна инсуфициенција и пациенти со бубрежно заболување во крајна фаза, кои се подложени на хемодијализа, не беше значајно различна во споредба со здравите лица. Хемодијализата незначително придонесе за елиминација (клиренс на дијализата: отприлика 50 mL/min). (видете дел 4.3 и 4.4).

**Педијатриски пациенти:** Фармакокинетиката на еторикоксид кај педијатриските пациенти (<12-годишна возраст) не е проучена.

Во едно проучување на фармакокинетиката ( $n=16$ ) извршено врз млади лица (на возраст од 12 до 17 години), фармакокинетиката кај младите со тежина од 40 до 60 kg кои примаа еторикоксид 60 mg еднаш на ден и младите >60 kg кои примаа еторикоксид 90mg еднаш на ден, беа слични на фармакокинетиката кај возрасни кои примаа еторикоксид 90 mg еднаш на ден. Безбедноста и ефикасноста на еторикоксид кај педијатриски пациенти не се одредени (видете дел 4.2).

### 5.3. Предклинички податоци за безбедност

Во предклиничките проучувања се покажа дека еторикоксид не е генотоксичен. Еторикоксид не е карциноген кај глувци. Стаорците развија хепатоцелуларни и тироидни фоликуларни клеточни аденоми, при апликација на доза >2-пати поголема од човечката (90 mg), засновано на системска изложеност кога примаа дневна доза, за период од околу две години. Хепатоцелуларните и тироидните фоликуларни клеточни аденоми кои беа забележани кај стаорците, се сметаа за последица од дејствувањето на механизам специфичен за стаорци, кој се однесува на индукција на хепаталниот CYP ензим. Не е утврдено дека еторикоксид предизвикува индукција на хепаталниот CYP3A ензим кај луѓе.

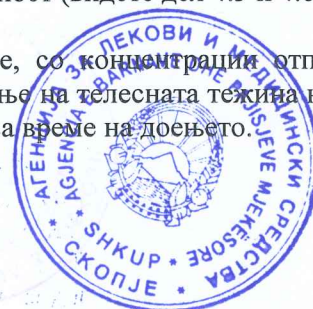
Гастроинтестиналната токсичност на еторикоксид кај стаорците се зголеми паралелно со дозата и со времето на изложеност. Во проучувањето на токсичноста, извршено во период од 14 недели, еторикоксид предизвика гастроинтестинални улкуси во услови на изложеност поголема од оние кои се забележани кај човекот при апликација на терапевтската доза. Во проучувањето на токсичноста, извршено во период од 53 и 106 недели, исто така, беа забележани гастроинтестинални улкуси во услови на изложеност, споредливи на оние кои се забележани кај машки субјект при терапевтската доза. Кај кучиња, бубрежни и гастроинтестинални абнормалности се забележани во услови на висок степен на изложеност.

Се покажа дека еторикоксид не е тератоген во проучувањата на репродуктивната токсичност извршена врз стаорци со 15 mg/kg/ден (тоа претставува отприлика 1,5 пати повеќе од дневната човечка доза (90 mg) засновано на системска изложеност). Кај зајците, третманот предизвика зголемување на кардиоваскуларните малформации, што беше забележано на нивоа на изложеност пониски од клиничката изложеност, при дневна човечка доза (90 mg). Меѓутоа, не беа забележани надворешни или скелетно-фетални малформации предизвикани од третманот. Кај стаорци и зајци, беше забележано зголемување зависно од дозата, при пост-имплантационо губење, во услови на изложеност поголема од или еднаква на 1,5 пати од човечката изложеност (видете дел 4.3 и 4.6).

Еторикоксид се излучува во млекото на стаорци во фаза на доене, со концентрации отприлика двократно поголеми од оние во плазмата. Беше забележано намалување на телесната тежина на мали кучиња, откако тие примија млеко од мајка која примала еторикоксид за време на доенето.

## 6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

### 6.1. Листа на ексципиенси



*Јадро:*

Калциум хидроген фосфат (безводен), натриум кроскармелоза, магнезиум стеарат, микрокристална целулоза

*Таблетна облога:*

Карнауба восок, лактоза монохидрат, хипромелоза, титаниум диоксид (E171), триацетин.

Таблетите од 30, 60 и 120 mg, исто така, содржат индиго-кармин лак боја (E132) и жолт фериоксид (E172).

**6.2. Некомпатибилности**

Не е применливо.

**6.3. Рок на траење**

3 години.

**6.4. Посебни мерки на претпазливост при складирање**

Шишиња: Контејнерот да биде добро затворен, за да се заштити од влага.

Блистери: Да се чува во оригиналното пакување, за да се заштити од влага.

**6.5. Природа и содржина на контејнерот**

30 mg

Блистери алуминиум/алуминиум во пакувања од 7 и 28 таблети.

60, 90 и 120 mg

Блистери алуминиум/алуминиум во пакувања од 7, 14 или 28 таблети.

**6.6. Посебни мерки на претпазливост за исфрлање**

Нема посебни барања.

Секој неискористен лек или отпаден материјал треба да се отстрани во согласност со локалните барања.

**7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ**

Органон Централ Ист ГмбХ Луцерн Швајцарија – Претставништво Скопје

Ул. Даме Груев бр. 28, 5-ти кат, Скопје, Р. Северна Македонија, тел. 02 3 101 968

**8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ**

Пакување од 30 mg со 7 филм-обложени таблети – 11-1352/2 од 21.01.2019

Пакување од 30 mg со 28 филм-обложени таблети – 11-10793/2 од 21.01.2019

Пакување од 60 mg со 7 филм-обложени таблети – 11-10794/2 од 21.01.2019

Пакување од 60 mg со 14 филм-обложени таблети – 11-10795/2 од 21.01.2019

Пакување од 90 mg со 7 филм-обложени таблети – 11-10796/2 од 21.01.2019

Пакување од 90 mg со 14 филм-обложени таблети – 11-10797/2 од 21.01.2019

Пакување од 90 mg со 28 филм-обложени таблети – 11-10798/2 од 21.01.2019

Пакување од 120 mg со 7 филм-обложени таблети – 11-10799/2 од 21.01.2019

**9. ДАТА НА ИЗДАВАЊЕ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ**

09 Април 2010

**10. ДАТА НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ**

Април 2023

