ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Etoxib – Етоксиб 30 mg филм-обложени таблети
Etoxib – Етоксиб 60 mg филм-обложени таблети
Etoxib – Етоксиб 90 mg филм-обложени таблети
Etoxib – Етоксиб 120 mg филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

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

За целосна листа на ексципиенси, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета (таблета).

Филм-обложените таблети Етоксиб од 30 mg се бели до приближно бели, тркалезни (со дијаметар од 6 mm), малку биконвексни, филм-обложени таблети со закосени рабови.
Филм-обложените таблети Етоксиб од 60 mg се кафеникаво жолти, тркалезни (со дијаметар од 8 mm), биконвексни, филм-обложени таблети со закосени рабови, со ознака "60" на едната страна на таблетата.
Филм-обложените таблети Етоксиб од 90 mg се розови, тркалезни (со дијаметар од 9 mm), биконвексни, филм-обложени таблети со закосени рабови, со ознака "90" на едната страна на таблетата.
Филм-обложените таблети Етоксиб од 120 mg се кафеникаво црвени, тркалезни (со дијаметар од 10 mm), малку биконвексни, филм-обложени таблети со закосени рабови, со разделна линија на едната страна на таблетата. Разделната линија не е наменета за кршење на таблетата.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Лекот Етоксиб е индициран кај возрасни и адолесценти на возраст од 16 години и постари за олеснување на симптомите на остеоартритис (ОА), ревматоиден артритис (РА), анкилозен спондилитис, и за ублажување на болката и знаците на воспаление поврзани со акутен артритис предизвикан од гихт.

Лекот Етоксиб е индициран кај возрасни и адолесценти на возраст од 16 години и постари за краткотрајна терапија на умерена болка поврзана со стоматолошки оперативен зафат.

Одлуката за препишување на селективен инхибитор на COX-2 треба да се заснова на проценката на вкупните ризици кај секој пациент одделно (погледнете во точките 4.3 и 4.4).

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање
Поради тоа што кардиоваскуларните ризици на еторикоксиб може да се зголемат заедно со зголемувањето на дозата и времетраење на изложеноста, лекот треба да се користи во најкраток временски период и со најниската ефективна дневна доза. Потребата на пациентот за симптоматско олеснување и одговорот на терапијата треба да се евалуираат периодично, особено кај пациентите со остеоартритис (погледнете во точките 4.3, 4.4, 4.8 и 5.1).

Остеоартритис
Препорачаната доза е 30 mg еднаш дневно. Кај некои пациенти каде што има недоволно олеснување на симптомите, зголемената доза од 60 mg еднаш дневно може да ја зголеми ефикасноста. Доколку не се забележи зголемување на користа од терапијата, треба да се земат во предвид и други терапевтски опции.

Ревматоиден артритис
Препорачаната доза е 60 mg еднаш дневно. Кај некои пациенти каде што има недоволно олеснување на симптомите, зголемената доза од 90 mg еднаш дневно може да ја зголеми ефикасноста. Откако пациентот ќе се стабилизира клинички, може да биде соодветно дозата да се намали на 60 mg еднаш дневно. Доколку не се забележи зголемување на користа од терапијата, треба да се земат во предвид и други терапевтски опции.

Анкилозен спондилитис
Препорачаната доза е 60 mg еднаш дневно. Кај некои пациенти каде што има недоволно олеснување на симптомите, зголемената доза од 90 mg еднаш дневно може да ја зголеми ефикасноста. Откако пациентот ќе се стабилизира клинички, може да биде соодветно дозата да се намали на 60 mg еднаш дневно. Доколку не се забележи зголемување на користа од терапијата, треба да се земат во предвид и други терапевтски опции.

Терапија на акутна болка
За терапија на акутна болка, еторикоксиб треба да се зема само за времетраењето на акутниот симптоматски период.
Акутен артритис предизвикан од гихтПрепорачаната доза е 120 mg еднаш дневно. Во клиничките испитувања на акутен гихтичен артритис, еторикоксиб бил даван во период од 8 дена.
Болка по стоматолошки оперативен зафат
Препорачаната доза е 90 mg еднаш дневно, со максимално времетраење од 3 дена. Кај некои пациенти може да биде потребна и друга постоперативна аналгетска терапија како дополнување на лекот Етоксиб за време на тридневната терапија.

Дозите кои се поголеми од препорачаните дози за секоја индикација, или не покажале дополнителна ефикасност или не биле проучувани. Поради тоа:
Дозата за остеоартритис не треба да надмине 60 mg дневно.
Дозата за ревматоиден артритис и анкилозен спондилитис не треба да надмине 90 mg дневно.
Дозата за акутен гихт не треба да надмине 120 mg дневно, со максимално времетраење на терапијата од 8 дена.
Дозата за акутна болка по стоматолошки оперативен зафат не треба да надмине 90 mg дневно, со максимално времетраење на терапијата од 3 дена.

Посебни популации

Постари пациенти
Не е потребно прилагодување на дозата кај постари пациенти. Како и со други лекови, кај постарите пациенти треба да се биде внимателен (погледнете во точка 4.4).

Пациенти со хепатално нарушување
Без оглед на индикацијата, кај пациенти со лесна хепатална дисфункција (Child-Pugh резултат од 5-6) не треба да се надмине дозата од 60 mg еднаш дневно. Кај пациенти со умерена хепатална дисфункција (Child-Pugh резултат од 7-9), без оглед на индикацијата, не треба да се надмине дозата од 30 mg еднаш дневно.
Постои само ограничено клиничко искуство особено кај пациенти со умерена хепатална дисфункција и се препорачува претпазливост. Не постои клиничко искуство кај пациенти со тешка хепатална дисфункција (Child-Pugh резултат ≥ 10); затоа, неговата употреба кај овие пациенти е контраиндицирана (погледнете во точките 4.3, 4.4 и 5.2).

Пациенти со ренално нарушување
Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со креатинин клиренс ≥ 30 ml/min (погледнете во точка 5.2). Употребата на еторикоксиб кај пациентите со креатинин клиренс <30 ml/min е контраиндицирана (погледнете во точките 4.3 и 4.4).

Педијатриска популација
Еторикоксиб е контраиндициран кај деца и адолесценти на возраст до 16 години (погледнете во точка 4.3).

Начин на употреба
Лекот Етоксиб се администрира перорално и може да се зема со или без храна. До почеток на дејството на лекот може да дојде побрзо кога лекот Етоксиб се администрира без храна. Тоа треба да се земе во предвид кога е потребно брзо олеснување на симптомите.

4.3 Контраиндикации

- Хиперсензитивност на активната супстанција или на некој од ексципиенсите наведени во точка 6.1.
- Активна пептична улцерација или активно гастроинтестинално (ГИ) крварење.
- Пациенти кај кои после земање на ацетилсалицилна киселина или НСАИЛ, вклучувајќи инхибитори на COX-2 (циклооксигеназа-2), се појавиле бронхоспазам, акутен ринитис, назални полипи, ангионевротски едем, уртикарија или реакции од алергиски тип.
- Бременост и доење (погледнете во точките 4.6 и 5.3).
- Тешка хепатална дисфункција (серумски албумин <25 g/l или Child-Pugh резултат ≥ 10).
- Утврден ренален креатинин клиренс <30 ml/min.
- Деца и адолесценти на возраст до 16 години.
- Воспалително заболување на цревата.
- Конгестивна срцева слабост (NYHA II-IV).
- Пациенти со хипертензија чиј крвен притисок постојано е покачен над 140 / 90 mmHg и не е соодветно контролиран.
- Утврдена исхемична срцева болест, периферна артериска болест и/или цереброваскуларна болест.

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Гастроинтестинални ефекти
Компликациите на горниот гастроинтестинален тракт [перфорации, чиреви или крварења (PUBs)], се појавиле кај пациенти третирани со еторикоксиб, и некои од нив резултирале со фатален исход.

Потребна е претпазливост при терапија на пациенти со најголем ризик од развој на гастроинтестинална компликација со НСАИЛ; постари лица, пациенти кои истовремено користат било кој друг НСАИЛ или ацетилсалицилна киселина, или пациенти со претходна историја на гастроинтестинални заболувања, како што се улцерација и гастроинтестинално крварење.

Постои дополнително зголемување на ризикот од појава на несакани гастроинтестинални дејства (гастроинтестинални улцерации или други гастроинтестинални компликации) кога еторикоксиб се зема истовремено со ацетилсалицилна киселина (дури и при ниски дози). Во долготрајните клинички испитувања не била докажана значителна разлика во гастроинтестиналната безбедност помеѓу комбинацијата на селективни инхибитори на COX-2 + ацетилсалицилна киселина наспроти комбинацијата на НСАИЛ + ацетилсалицилна киселина (погледнете во точка 5.1).

Кардиоваскуларни дејства

Клиничките испитувања сугерираат дека лековите од класата на селективни инхибитори на COX-2 може да бидат поврзани со зголемен ризик од појава на тромботични настани (особено миокарден инфаркт и мозочен удар), во однос на плацебо и некои НСАИЛ. Поради тоа што кардиоваскуларните ризици на еторикоксиб може да се зголемат заедно со зголемувањето на дозата и времетраење на изложеноста, лекот треба да се користи во најкраток временски период и со најниската ефективна дневна доза. Потребата на пациентот за симптоматско олеснување и одговорот на терапијата треба да се евалуираат периодично, особено кај пациентите со остеоартритис (погледнете во точките 4.2, 4.3, 4.8 и 5.1).

Пациентите со значајни ризик фактори за појава на кардиоваскуларни настани (на пример, хипертензија, хиперлипидемија, дијабетес мелитус, пушење) треба да се третираат со еторикоксиб само по внимателно разгледување (погледнете во точка 5.1).

Селективните инхибитори на COX-2 не претставуваат замена за ацетилсалицилна киселина за профилакса на кардиоваскуларни тромбоемболични заболувања поради нивниот недостаток на антитромбоцитно дејство. Затоа антитромбоцитните терапии не треба да се прекинуваат (погледнете во точките 4.5 и 5.1).

Ренални ефекти
Реналните простагландини може да имаат компензаторна улога во одржувањето на реналната перфузија. Затоа, во услови на компромитирана бубрежна перфузија, администрацијата на еторикоксиб може да предизвика намалување на формирањето на простагландин и како резултат на тоа, намалување на реналниот проток на крв, а со тоа и да ја наруши реналната функција. Пациенти со најголем ризик од појава на овој одговор се оние со претходно постоечка значително оштетена бубрежна функција, некомпензирана срцева слабост или цироза. Кај овие пациенти треба да се земе во предвид следењето на бубрежната функција.

Задршка на течности, едем и хипертензија
Како и со другите лекови за кои се знае дека ја инхибираат синтезата на простагландини, кај пациенти кои земале еторикоксиб биле забележани задршка на течности, едем и хипертензија. Сите нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ), вклучувајќи го и еторикоксиб, може да бидат поврзани со нов почеток или рекурентна конгестивна срцева слабост. За информации во врска со одговорот поврзан со дозата на еторикоксиб, погледнете во точка 5.1. Потребна е претпазливост кај пациенти со историја на срцева слабост, лево вентрикуларна дисфункција, или хипертензија и кај пациенти со претходно постоечки едем предизвикан од било која друга причина. Доколку постојат клинички докази за влошување на состојбата на овие пациенти, треба да се преземат соодветни мерки, вклучувајќи и прекин на терапијата со еторикоксиб.

Еторикоксиб може да биде поврзан со појава на почеста и тешка хипертензија од некои други НСАИЛ и селективни COX-2 инхибитори, особено при високи дози. Затоа, хипертензијата треба да се контролира пред терапијата со еторикоксиб (погледнете во точка 4.3) и посебно внимание треба да се посвети на следењето на крвниот притисок за време на терапијата со еторикоксиб. Крвниот притисок треба да се следи во рок од две недели по започнувањето на терапијата и подоцна на периодични интервали. Доколку дојде до значително покачување на крвниот притисок, треба да се размисли за алтернативна терапија.

Хепатални ефекти
Кај приближно 1% од пациентите во клиничките испитувања третирани во период до една година со дози на еторикоксиб од 30, 60 и 90 mg дневно биле пријавени зголемувања на нивоата на аланин аминотрансфераза (ALT) и/или аспартат аминотрансфераза (AST) (повисоки за приближно три или повеќе пати од горната нормална граница).

Треба да се следат сите пациенти со симптоми и/или знаци кои укажуваат на дисфункција на црниот дроб или кај кои ќе се појави абнормален тест на функцијата на црниот дроб. Ако се појават знаци на хепатална инсуфициенција или ако се утврдат перзистентни абнормални тестови за функцијата на црниот дроб (повисоки за три пати од горната нормална граница),

те́рапијата со еторикоксиб треба да се прекине.

Општо
Ако за време на терапијата, кај пациентите дојде до влошување на некоја од функциите на системските органи опишани погоре, треба да се преземат соодветни мерки и да се разгледа прекин на терапијата со еторикоксиб. Треба да се одржува соодветен медицински надзор кога еторикоксиб се користи кај постари лица и кај пациенти со ренална, хепатална или кардијална дисфункција.

Треба да се биде внимателен при започнување на терапијата со еторикоксиб кај пациенти со дехидрација. Препорачливо е пациентите да се рехидрираат пред да се започне терапијата со еторикоксиб.

За време на постмаркетиншкото следење многу ретко во врска со употребата на НСАИЛ и некои селективни инхибитори на COX-2 била пријавена појава на сериозни кожни реакции, некои од нив фатални, вклучувајќи ексфолијативен дерматитис, Стивенс-Џонсонов синдром и токсична епидермална некролиза (погледнете во точка 4.8). Се чини дека пациентите подлежат на најголем ризик од појава на овие реакции на почетокот на терапијата, и во повеќето случаи почетокот на реакцијата се појавува во текот на првиот месец од терапијата. Кај пациенти кои примале еторикоксиб биле пријавени сериозни реакции на преосетливост (како што се анафилакса и ангиоедем) (погледнете во точка 4.8). Некои селективни COX-2 инхибитори биле поврзани со зголемен ризик од појава на кожни реакции кај пациенти со историја на алергија на било кој лек. Терапијата со еторикоксиб треба да се прекине при првата појава на исип на кожата, мукозни лезии или било кој друг знак на хиперсензитивност.

Еторикоксиб може да ја прикрие треската и другите знаци на воспалението.

Потребна е претпазливост при ко-администрирање на еторикоксиб со варфарин или други перорални антикоагуланси (погледнете во точка 4.5).

Употребата на еторикоксиб, како што е случајот и со секој лек за кој се знае дека ја инхибира синтезата на циклооксигеназа/простагландин, не се препорачува кај жени кои се обидуваат да забременат (погледнете во точките 4.6, 5.1 и 5.3) .

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Фармакодинамски интеракции

Перорални антикоагуланси: кај испитаниците стабилизирани на хронична терапија со варфарин, администрацијата на доза на еторикоксиб од 120 mg дневно била поврзана со приближно 13% зголемување на протромбинското време, Меѓународниот нормализиран сооднос (INR). Поради тоа, пациентите кои примаат перорални антикоагуланси треба внимателно да се следат во однос на нивното протромбинско време и INR, особено во првите неколку дена од иницирањето на терапијата со еторикоксиб или при менување на дозата на еторикоксиб (погледнете во точка 4.4).

Диуретици, АКЕ инхибитори и ангиотензин II антагонисти: НСАИЛ може да го намалат ефектот на диуретиците и другите антихипертензивни лекови. Кај некои пациенти со компромитирана бубрежна функција (на пример, дехидрирани пациенти или постари пациенти со компромитирана бубрежна функција), истовремената администрација на АКЕ инхибитор или ангиотензин II антагонист и лекови кои ја инхибираат циклооксигеназата, може да резултира со натамошно влошување на реналната функција, вклучувајќи и можни појава на акутна ренална инсуфициенција, која вообичаено е реверзибилна. Овие интеракции треба да се земат во предвид кај пациентите кои земале еторикоксиб истовремено со АКЕ инхибитори или ангиотензин II антагонисти. Поради тоа, комбинацијата треба да се администрира со претпазливост, особено кај постарите лица. Пациентите треба да бидат соодветно хидрирани и

треба да се земе во предвид следење на реналната функција по започнувањето на истовремената терапија и на периодични интервали подоцна.

Ацетилсалицилна киселина: Во една студија кај здрави субјекти, во стабилна состојба, дозата на еторикоксиб од 120 mg еднаш дневно немала влијание врз активноста на анти-тромбоцитите на ацетилсалицилната киселина (81 mg еднаш дневно). Еторикоксиб може да се користи истовремено со ацетилсалицилна киселина со дози кои се користат за кардиоваскуларна профилакса (ниска доза на ацетилсалицилна киселина). Сепак, истовремената администрација на ниски дози на ацетилсалицилна киселина со еторикоксиб може да резултира со зголемена стапка на гастроинтестинална улцерација или други компликации во споредба со употребата на еторикоксиб како моно-терапија. Истовремена употреба на еторикоксиб со дози на ацетилсалицилна киселина кои се повисоки од дозите за кардиоваскуларна профилакса или со други НСАИЛ не се препорачува (погледнете во точките 5.1 и 4.4).

Циклоспорин и такролимус: Иако оваа интеракција не била проучена со еторикоксиб, истовремената употреба на циклоспорин или такролимус со било кој НСАИЛ може да го зголеми нефротоксичното дејство на циклоспорин или такролимус. Реналната функција треба да се следи кога еторикоксиб се користи во комбинација со било кој од овие лекови.

Фармакокинетски интеракции

Ефект на еторикоксиб врз фармакокинетиката на други лекови

Литиум: НСАИЛ ја намалуваат реналната екскреција на литиумот и поради тоа ги зголемуваат плазматските нивоа на литиумот. Доколку е потребно, треба внимателно да се следи концентрацијата на литиум во крвта и да се прилагоди дозата на литиум додека се зема комбинацијата и кога ќе се повлече НСАИЛ.

Метотрексат: Во две студии биле испитувани дејствата на дозите на еторикоксиб од 60, 90 или 120 mg, администрирани еднаш дневно во тек на седум дена, кај пациенти кои примале еднаш неделно доза на метотрексат од 7,5 до 20 mg, за терапија на ревматоиден артритис. Дозите на еторикоксиб од 60 и 90 mg немале влијание врз плазматските концентрации на метотрексат или реналниот клиренс. Во една студија, дозата на еторикоксиб од 120 mg немала дејство, но во друга студија, дозата на еторикоксиб од 120 mg довела до зголемени концентрации на метотрексат во плазмата за 28% и намалување на реналниот клиренс на метотрексат за 13%. Се препорачува соодветно следење на токсичноста поврзана со метотрексат кога еторикоксиб и метотрексат се администрираат истовремено.

Перорални контрацептиви: Еторикоксиб со доза од 60 mg даден истовремено со перорален контрацептив кој содржи 35 микрограми етинил естрадиол (ЕЕ) и 0,5 до 1 mg норетиндрон во рок од 21 ден, ја зголемиле AUC0-24hr на етинил естрадиол во стабилна состојба за 37%. Дозата на еторикоксиб од 120 mg дадена со истиот перорален контрацептив истовремено или одделно на интервал од 12 часа, ја зголемиле AUC0-24hr на етинил естрадиол во стабилна состојба за 50 до 60%. Ова зголемување на концентрацијата на етинил естрадиол треба да се земе во предвид при изборот на перорален контрацептив кој ќе се употребува заедно со еторикоксиб. Зголемувањето на изложеноста на етинил естрадиол може да ја зголеми инциденцата на несакани дејства поврзани со пероралните контрацептиви (на пример, венски тромбоемболични настани кај жени изложени на ризик).

Хормонска заменска терапија (ХЗТ): Администрација на доза на еторикоксиб од 120 mg со хормонска заменска терапија составена од конјугирани естрогени (0,625 mg Премарин) во рок од 28 дена, ја зголемиле AUC0-24hr на неконјугираниот естрон во стабилна состојба (41%), на еквилин (76%) и на 17-β-естрадиол (22%). Не е проучено дејството на препорачаните хронични дози на еторикоксиб (30, 60 и 90 mg). Дејствата на дозата на еторикоксиб од 120 mg на изложеноста (AUC0-24hr) на овие естрогенски компоненти на лекот Премарин биле најмалку два пати послаби од ефектите кои биле забележани кога лекот Премарин бил администриран

ќако моно-терапија и при зголемување на дозата од 0,625 до 1,25 mg. Клиничкото значење на овие зголемувања не е познато, и повисоки дози на лекот Премарин не биле испитувани во комбинација со еторикоксиб. Овие зголемувања на естрогенската концентрација треба да се земат во предвид при изборот на постменопаузна хормонска терапија која ќе се употребува заедно со еторикоксиб, затоа што зголемувањето на изложеноста на естрон може да го зголеми ризикот од појава на несакани дејства поврзани со ХЗТ.

Преднизон / преднизолон: Во студиите за интеракција на лекот, еторикоксиб нема клинички значајни дејства врз фармакокинетиката на преднизон/преднизолон.

Дигоксин: Доза на еторикоксиб од 120 mg им била администрирана еднаш дневно во рок од 10 дена на здрави волонтери, и не ја сменила плазматската AUC0-24hr во состојба на рамнотежа или реналната елиминација на дигоксин. Било забележано зголемување на C_{max} на дигоксин (за приближно 33%). Ова зголемување кај повеќето пациенти генерално нема значење. Сепак, пациентите кои подлежат на висок ризик од појава на токсичност со дигоксин, треба да се следат во врска со тоа кога истовремено се администрираат еторикоксиб и дигоксин.

Ефект на еторикоксиб на лекови метаболизирани од сулфотрансферази
Еторикоксиб е инхибитор на активноста на сулфотрансферазата кај луѓето, особено на SULT1E1, и се докажа дека ги зголемува серумските концентрации на етинил естрадиол. Имајќи во предвид дека знаењето за ефектите на повеќе сулфотрансферази во моментов е ограничено и клиничките последици од многу лекови сè уште се испитуваат, се советува да се води грижа при истовремено администрирање на еторикоксиб со други лекови кои се метаболизираат примарно од страна на човечките сулфотрансферази (на пример, перорален салбутамол и миноксидил).

Ефект на еторикоксиб на лекови метаболизирани од страна на CYP изоензимите
Врз основа на *in vitro* студиите, од еторикоксиб не се очекува дека ќе ги инхибира цитохромите P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 или 3A4. Во една студија кај здрави субјекти, дневната администрација на доза на еторикоксиб од 120 mg не ја променила хепаталната активност на CYP3A4, како што беше проценето со помош на еритромицинскиот тест на здив.

Ефекти на други лекови на фармакокинетиката на еторикоксиб
Главниот метаболен пат на еторикоксиб зависи од CYP ензимите. Се чини дека CYP3A4 придонесува за метаболизмот на еторикоксиб *in vivo*. *In vitro* студиите покажуваат дека CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 и CYP2C19, исто така, можат да го катализираат главниот метаболен пат, но нивните квантитативни улоги не биле проучувани *in vivo*.

Кетоконазол: Кетоконазол, силен инхибитор на CYP3A4, даван во доза од 400 mg еднаш дневно во рок од 11 дена кај здрави волонтери, немал клинички значаен ефект врз фармакокинетиката на единечна доза на еторикоксиб од 60 mg (зголемување на AUC од 43%).

Вориконазол и Миконазол: Ко-администрацијата на перорален вориконазол или на топичниот орален гел со миконазол, силни инхибитори на CYP3A4, со еторикоксиб предизвикала мало зголемување на изложеноста на еторикоксиб, но тоа не се смета за клинички значајно врз основа на објавените податоци.

Рифампицин: Ко-администрацијата на еторикоксиб со рифампицин, силен индуктор на CYP ензимите, довело до намалување на концентрациите на еторикоксиб во плазмата од 65%. Оваа интеракција може да резултира со повторување на симптомите кога еторикоксиб се администрира истовремено со рифампицин. Додека оваа информација може да сугерира зголемување на дозата, дозите на еторикоксиб кои се повисоки од наведените за секоја индикација не биле испитувани во комбинација со рифампицин и затоа не се препорачуваат (погледнете во точка 4.2).

Антациди: Антацидите не влијаат на фармакокинетиката на еторикоксиб во клинички значајна

мера.

4.6 Бременост и лактација

Бременост
Не постојат клинички податоци за изложување во текот на бременоста на еторикоксиб. Студиите кај животни докажале репродуктивна токсичност (погледнете во точка 5.3). Потенцијалниот ризик за луѓето во бременоста не е познат. Еторикоксиб, како и останатите лекови кои ја инхибираат синтезата на простагландин, може да предизвика инерција на матката и предвремено затворање на дуктус артериозус во текот на последниот триместар. Еторикоксиб е контраиндициран во текот на бременоста (погледнете во точка 4.3). Ако жената забремени за време на терапија со еторикоксиб, тој мора да се прекине.

Доење
Не е познато дали еторикоксиб се излачува во мајчиното млеко. Еторикоксиб се излачува во млекото на стаорци во период на лактација. Жените кои го користат лекот еторикоксиб не смеат да дојат (погледнете во точка 4.3 и 5.3).

Плодност
Употребата на еторикоксиб, како што е случајот и со било која супстанција за која се знае дека ја инхибира COX-2, не се препорачува кај жени кои се обидуваат да забременат.

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Пациентите кај кои ќе се појави вртоглавица, вертиго или поспаност додека го земаат лекот еторикоксиб не треба да возат или да ракуваат со машини.

4.8 Несакани дејства

Преглед на безбедносниот профил
Во клиничките испитувања, безбедноста на еторикоксиб била евалуирана кај 9295 лица, вклучувајќи и 6757 пациенти со остеоартритис, ревматоиден артритис, хронична болка во долниот дел на грбот или анкилозантен спондилитис (приближно 600 пациенти со остеоартритис или ревматоиден артритис биле третирани во период од една или повеќе години).

Во клиничките студии, профилот на несакани дејства кај пациентите со остеоартритис или ревматоиден артритис, кои биле третирани со еторикоксиб во период од една година или подолго, бил сличен.

Во една клиничка студија за акутен артритис предизвикан од гихт, пациентите биле третирани со дози на еторикоксиб од 120 mg еднаш дневно во тек на осум дена. Профилот на несакани дејства во оваа студија бил генерално сличен на профилот кој бил пријавен во комбинираните студии за остеоартритис, ревматоиден артритис и хронични болки во долниот дел на грбот.

Во програмата за одредување на безбедноста на лекот во однос на кардиоваскуларните исходи, од комбинираните податоци од три контролирани испитувања со активен компаратор, 17412 пациенти со остеоартритис или ревматоиден артритис биле третирани со еторикоксиб (60 mg или 90 mg) со просечно времетраење од приближно 18 месеци. Податоците за безбедноста и деталите за оваа програма се дадени во точка 5.1.

Во клиничките студии за акутна болка по стоматолошки оперативен зафат, во кои биле вклучени 614 пациенти третирани со еторикоксиб (90 mg или 120 mg), профилот на несакани дејства во овие студии е генерално сличен на профилот кој бил пријавен во комбинираните студии за остеоартритис, ревматоиден артритис и хронична болка во долниот дел на грбот.

Табеларен приказ на несакани дејства

Следниве несакани дејства биле пријавени со инциденца повисока од плацебо во клиничките испитувања кај пациенти со остеоартритис, ревматоиден артритис, хронична болка во долниот дел на грбот или анкилозен спондилитис, кои биле третирани со дози на еторикоксиб од 30 mg, 60 mg или 90 mg, па се до препорачаната доза, во период од 12 недели; во студиите на програмата MEDAL во период до 3 и пол години; во краткотрајни студии за акутна болка во период до 7 дена; или во постмаркетиншкото искуство (погледнете во Табела 1):

Табела 1:

Класа на системи на органи	**Несакани дејства**	**Категорија на честота на појавување***
Инфекции и инфестации	алвеоларен остеитис	Чести
	гастроентеритис, инфекција на горниот респираторен тракт, инфекција на уринарниот тракт	Помалку чести
Нарушувања на крвта и лимфниот систем	анемија (првенствено асоцирана со гастроинтестинално крварење), леукопенија, тромбоцитопенија	Помалку чести
Нарушувања на имунолошкиот систем	хиперсензитивност[‡ ß]	Помалку чести
	ангиоедем / анафилактички / анафилактоидни реакции вклучувајќи шок[‡]	Ретки
Нарушувања на метаболизмот и исхраната	едем/задршка на течности	Чести
	зголемен или намален апетит, зголемување на телесната тежина	Помалку чести
Психијатриски нарушувања	анксиозност, депресија, намалување на менталната способност за расудување, халуцинации[‡]	Помалку чести
	конфузија[‡], немир[‡]	Ретки
Нарушувања на нервниот систем	вртоглавица, главоболка	Чести
	дисгуезија, несоница, парестезија/ хипоестезија, сомноленција	Помалку чести
Нарушувања на очите	заматен вид, конјунктивитис	Помалку чести
Нарушувања на увото ушниот лавиринтот	тинитус, вртоглавица	Помалку чести
Кардијални нарушувања	палпитации, аритмија[‡]	Чести
	атријална фибрилација, тахикардија[‡], конгестивна срцева слабост, невообичаени ЕКГ промени, ангина пекторис[‡], миокарден инфаркт[§]	Помалку чести
Васкуларни нарушувања	хипертензија	Чести
	поцрвенување, цереброваскуларна незгода[§], транзиторен исхемичен напад, хипертензивна криза[‡], васкулитис[‡]	Помалку чести
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	бронхоспазам[‡]	Чести

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА
AGENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKESORE
SHKUP • СКОПЈЕ •

	кашлица, диспнеа, епистакса	Помалку чести
Гастроинтестинални нарушувања	болка во стомакот	Многу чести
	запек, гасови, гастритис, жегавица/ рефлукс на киселина, дијареја, диспепсија/ епигастрична подуеност, гадење, повраќање, езофагитис, орален улцер	Чести
	абдоминална дистензија, променети навики на дебело црево, сува уста, гастродуоденален чир, пептичен улцер вклучувајќи гастроинтестинална перфорација и крварење, синдром на иритабилно дебело црево, панкреатитис‡	Помалку чести
Хепатобилијарни нарушувања	зголемени нивоа на ALT , зголемени нивоа на AST	Чести
	хепатитис‡	Ретки
	хепатална инсуфициенција‡, жолтица‡	Ретки †
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	ехимоза	Чести
	едем на лицето, пруритус, исип, еритема‡ , уртикарија ‡	Помалку чести
	Stevens-Johnson-ов синдром‡, токсична епидермална некролиза‡, еруптивни промени на кожата предизвикани од лекот‡	Ретки †
Мускулно-скелетни и нарушувања на сврзното ткиво	мускулен грч/спазам, мускулно-скелетни болки/вкочанетост	Помалку чести
Ренални и уринарни нарушувања	протеинурија, покачен серумски креатинин, ренална слабост/ренална инсуфициенција‡ (погледнете во точка 4.4)	Помалку чести
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација	астенија/замор, болест која наликува на грип	Чести
	болка во градите	Помалку чести
Испитувања	зголемени нивоа на уреа азот во крвта, зголемени нивоа на креатин фосфокиназата, хиперкалемија, зголемено ниво на урична киселина	Помалку чести
	намалено ниво на натриум во крвта	Ретки

*Категорија на честота на појавување: Дефинирано за секое несакано дејство според инциденцата одредена во базата на податоци на клиничките испитувања: Многу чести (≥1/10), Чести (≥1 / 100 до <1/10), Помалку чести (≥1/1000 до <1/100), Ретки (≥1/10.000 до <1/1000), Многу ретки (<1/10.000).

‡ Ова несакано дејство било идентификувано во постмаркетиншкото испитување. Неговата пријавена фреквенција е проценета врз основа на највисоката фреквенција забележана во податоците на клиничките испитувања обединети според индикацијата и одобрената доза.

† Честотата на појавување "Ретки" била дефинирана според упатствата на збирниот извештај за особините на лекот (SmPC) (ревизија 2, септември 2009) врз основа на проценетата горна граница на 95% интервал на доверба за 0 настани, со оглед на бројот на субјекти третирани со еторикоксиб во анализата на податоците од Фаза III, обединети според дозата и индикацијата (n = 15,470).

ß Хиперсензитивноста ги вклучува термините "алергија", "алергија на лекот", "хиперсензитивност на лекот", "хиперсензитивност", "хиперсензитивност која не е дефинирана на друг начин", "хиперсензитивна реакција" и "неспецифична алергија".
§ Врз основа на анализите на долготрајните плацебо и активно контролирани клинички испитувања, селективните инхибитори на COX-2 се поврзани со зголемен ризик од појава на сериозни тромботични артериски настани, вклучувајќи миокарден инфаркт и мозочен удар. Апсолутното зголемување на ризикот за овие настани врз основа на постојните податоци не треба да надмине 1% годишно (помалку чести).

Следниве сериозни несакани дејства биле пријавени во врска со употребата на НСАИЛ и не можат да не се земат во предвид за еторикоксиб: нефротоксичност, вклучувајќи интерстицијален нефритис и нефротски синдром.

Пријавување на несакани дејства
Пријавување на несакани дејства во пост маркетиншкиот период на лекот е важно. Тоа овозможува континуирано следење на односот ризик/корист на лекот.

Несаканите дејства од лековите може да ги пријавите во 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

Симптоми
Во клиничките студии, администрацијата на единечни дози на еторикоксиб до 500 mg и повеќекратни дози до 150 mg/ден во текот на 21 ден не довела до значителна токсичност. Постојат извештаи за акутно предозирање со еторикоксиб, иако негативните искуства во повеќето случаи не биле пријавени. Најчесто забележаните негативни искуства биле во согласност со безбедносниот профил на еторикоксиб (на пример, гастроинтестинални настани, кардиоренални настани).

Третман
Во случај на предозирање, разумно е да се применат вообичаените супортивни мерки, на пример, да се отстрани неапсорбираниот материјал од гастроинтерстиналниот тракт, да се започне клинички мониторинг и да се воведе супортивна терапија, доколку е потребно.

Еторикоксиб не се дијализира по пат на хемодијализа. Не е познато дали еторикоксиб се дијализира со перитонеална дијализа.

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА • AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKESORE • SHKUP • СКОПЈЕ •

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: антиинфламаторни и антиревматски лекови, нестероидни, коксиби,
АТС код: M01AH05

Механизам на дејство
Еторикоксиб е перорален, селективен инхибитор на цикло-оксигеназа-2 (COX-2) во рамки на клиничкиот дозен опсег.

Во клиничките фармаколошки студии, еторикоксиб доведува до дозно зависна инхибиција на COX-2 без истовремена инхибиција на COX-1, при дози до 150 mg дневно. Еторикоксиб не ја инхибира синтезата на гастричните простагландини и нема дејство 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 за кој се докажа дека е индуциран од про-воспалителни стимули и се претпоставува дека е првенствено одговорна за синтезата на простаноидните медијатори на болка, воспаление и треска. COX-2 е исто така вклучена во овулацијата, имплантацијата и затворањето на дуктус артериозус, регулација на бубрежната функција и функциите на централниот нервен систем (индукција на треска, перцепција на болка и когнитивна функција). Исто така, може да игра улога во заздравување на чир. COX-2 е идентификувана во ткивото околу гастричните улкуси кај човекот, но нејзината важност за лекување на чир не е утврдена.

Клиничка ефикасност и безбедност

Ефикасност

Кај пациенти со остеоартритис, дозата на еторикоксиб од 60 mg еднаш дневно, довела до значителни ублажување на болката и до подобрување на проценката на пациентот за состојбата на болеста. Овие корисни дејства биле забележани уште во вториот ден од терапијата и се одржувале до 52 недели. Студии со дози на еторикоксиб од 30 mg еднаш дневно покажаа поголема ефикасност во однос на плацебо во текот на 12-неделна терапија (со користење на слични проценки како во горенаведените студии). Во една студија за дозен опсег, дозата на еторикоксиб од 60 mg покажала значително поголемо подобрување од дозата од 30 mg во однос на сите 3 примарни крајни цели во текот на 6-недели терапија. Дозата од 30 mg не е проучена при остеоартритис на рацете.

Кај пациенти со ревматоиден артритис, и двете дози на еторикоксиб од 60 mg и 90 mg еднаш дневно, довеле до значително ублажување на болката, воспалението и подобрување на подвижноста. Во студиите за евалуација на дози од 60 mg и 90 mg, овие корисни дејства се одржувале во текот на целиот период на 12-неделната терапија. Во една студија во која администрација на доза од 60 mg еднаш дневно била споредена со доза од 90 mg, двете дози биле поефикасни од плацебо. Дозата од 90 mg била поефикасна од дозата од 60 mg во однос на глобалната проценка на болка од страна на пациентот (податоците се собрани со помош на визуелна аналогна скала од 0 до 100 mm), со просечно подобрување од 2,71 mm (95% CI: -4,98 mm, -0,45 mm).

Кај пациенти кои страдаат од напади на акутен артритис како резултат на гихт, дозата на еторикоксиб од 120 mg еднаш дневно во текот на осумдневна терапија, довела до ублажување на умерената до екстремна болка во зглобовите и воспалението што било споредливо со терапијата со доза на индометацин од 50 mg три пати дневно. Ублажувањето на болката било забележано најрано во рок од четири часа по започнувањето на терапијата.

Кај пациенти со анкилозен спондилитис, дозите на еторикоксиб од 90 mg еднаш дневно довеле до значајни ублажувања на болките во 'рбетот, воспалението и вкочанетоста и до подобрување на функцијата. Клиничката корист на еторикоксиб била забележана уште на вториот ден по започнувањето на терапијата и таа се одржувала во рамки на 52-неделниот третман. Во втората студија во која доза од 60 mg била споредувана со доза од 90 mg, двете дози на еторикоксиб покажале слична ефикасност како дозата од 1.000 mg напроксен дневно. Кај пациентите кои имале неадекватен одговор на дневна доза од 60 mg еторикоксиб во рок од 6 недели, зголемување на дозата до 90 mg, довела до подобрување на резултатот на интензитетот на болката во грбот (податоците се собрани со помош на визуелна аналогна скала од 0 до 100 mm), со просечно подобрување од 2,70 mm (95% CI: -4,88 mm, -0,52 mm), во споредба со натамошниот третман со доза од 60 mg.

Во една клиничка студија која ја одредува постоперативната забна болка, еторикоксиб со доза од 90 mg бил даден еднаш дневно, до најмногу три дена. Во подгрупата на пациенти со умерена болка на почетокот, дозата на еторикоксиб од 90 mg покажала слично аналгетско дејство со дејството на доза на ибупрофен од 600 mg (1611 наспроти 16.39; P = 0,722), и поголемо од

дејството на дози на парацетамол/кодеин од 600 mg/60 mg (11.00; p <0.001) и на плацебо (6.84; P <0.001), како што било пресметано преку вкупното олеснување на болката во текот на првите 6 часа (TOPAR6). Процентот на пациентите кои пријавиле употреба на лек за брзо ублажување на болка во рамките 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 оваа студија, просечното време до почеток на дејството (забележливо намалување на болката) за дозата на еторикоксиб од 90 mg било 28 минути по дозирањето.

Безбедност

Мултинационална Долготрајна Програма на Еторикоксиб и Диклофенак при Артритис (МЕДАЛ) (Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) Programme)

Програмата МЕДАЛ е една проспективно дизајнирана програма за безбедност при кардиоваскуларни исходи, врз основа на собраните податоци од три рандомизирани, двојно-слепи контролирани студии со активен компаратор, студијата MEDAL, EDGE II и EDGE.

Главна крајна цел на Студијата MEDAL биле кардиоваскуларните исходи кај 17.804 пациенти со остеоартритис и 5.700 пациенти со ревматоиден артритис третирани со доза на еторикоксиб од 60 mg (за остеоартритис) или доза од 90 mg (за остеоартритис и ревматоиден артритис) или доза на диклофенак до 150 mg на ден, во просечен период од 20,3 месеци (максимално 42,3 месеци, средно 21,3 месеци). Во оваа студија, биле регистрирани само сериозните несакани настани и прекините на третманот поради било кои несакани настани.

Во студиите EDGE и EDGE II била споредувана гастроинтестиналната подносливост на еторикоксиб во однос на диклофенак. Во студијата EDGE биле вклучени 7111 пациенти со остеоартритис третирани со доза на еторикоксиб од 90 mg дневно (1,5 пати повисока од препорачана доза за остеоартритис) или доза на диклофенак од 150 mg на ден, за просечен период од 9,1 месеци (максимално 16,6 месеци, средно 11,4 месеци). Во студијата EDGE II биле вклучени 4086 пациенти со ревматоиден артритис третирани со доза на еторикоксиб од 90 mg на ден или диклофенак од 150 mg на ден, за просечен период од 19,2 месеци (максимално 33,1 месеци, средно 24 месеци).

Во збирната програма MEDAL, 34,701 пациенти со остеоартритис или ревматоиден артритис биле третирани со просечно времетраење од 17,9 месеци (максимално 42,3 месеци, средно 16,3 месеци), со приближно 12.800 пациенти кои примале терапија повеќе од 24 месеци. Пациентите кои влегле во програмата имале широк спектар на кардиоваскуларни и гастроинтестинални ризик фактори на почетокот. Пациентите со понова историја на миокарден инфаркт, коронарен артериски бајпас графт или перкутана коронарна интервенција во рок од 6 месеци пред влегувањето во студијата биле исклучени. Употреба на гастропротективни лекови и ниски дози на аспирин била дозволена во студиите.

Севкупна безбедност:
Не постои значајна разлика помеѓу еторикоксиб и диклофенак во стапката на кардиоваскуларни тромботични настани. Несаканите кардиореални настани биле забележани почесто со еторикоксиб отколку со диклофенак, и ова дејство е дозно зависно (погледнете за конкретни резултати подолу). Несаканите гастроинтестинални и хепатални настани биле забележани значително почесто со диклофенак отколку со еторикоксиб. Инциденцата на негативни искуства во студиите EDGE и EDGE II, и на негативни искуства кои се сметале за сериозни или пак резултирале со прекин на учеството во студијата MEDAL била повисока со еторикоксиб отколку со диклофенак.

Кардиоваскуларни резултати за безбедноста:
Стапката на потврдени сериозни тромботични кардиоваскуларни несакани настани (се состои од срцеви, цереброваскуларни и периферно васкуларни настани) била споредлива помеѓу еторикоксиб и диклофенак, а податоците се прикажани во табелата подолу. Немало

статистички значајни разлики во стапките на тромботичен настан помеѓу еторикоксиб и диклофенак во сите анализирани подгрупи, вклучувајќи ги и категориите на пациенти со голем број на почетни кардиоваскуларни ризик фактори. Доколку се разгледаат одделно, релативните ризици за потврдените сериозни тромботични кардиоваскуларни несакани настани поврзани со дозите на еторикоксиб од 60 mg или 90 mg во споредба со дозата на диклофенак од 150 mg се слични.

Табела 2: Стапки на потврдени тромботични кардиоваскуларни настани (збирна програма MEDAL)			
	Еторикоксиб (N = 16.819) 25.836 Пациент-Години	**Диклофенак (N = 16.483) 24.766 Пациент-Години**	**Споредба помеѓу третмани**
	Стапка † (95% CI)	**Стапка † (95% CI)**	**Релативен ризик (95% CI)**
Потврдени сериозни тромботични кардиоваскуларни несакани настани			
Според протокол	1,24 (1,11, 1,38)	1,30 (1,17, 1,45)	0,95 (0,81, 1,11)
Сите третирани пациенти	1,25 (1,14, 1,36)	1,19 (1,08, 1,30)	1,05 (0,93, 1,19)
Потврдени срцеви настани			
Според протокол	0,71 (0,61, 0,82)	0,78 (0,68, 0,90)	0,90 (0,74, 1,10)
Сите третирани пациенти	0,69 (0,61, 0,78)	0,70 (0,62, 0,79)	0,99 (0,84, 1,17)
Потврдени цереброваскуларни настани			
Според протокол	0,34 (0,28, 0,42)	0,32 (0,25, 0,40)	1,08 (0,80, 1,46)
Сите третирани пациенти	0,33 (0,28, 0,39)	0,29 (0,24, 0,35)	1,12 (0,87, 1,44)
Потврдени периферно васкуларни настани			
Според протокол	0,20 (0,15, 0,27)	0,22 (0,17, 0,29)	0,92 (0,63, 1,35)
Сите третирани пациенти	0,24 (0,20, 0,30)	0,23 (0,18, 0,28)	1,08 (0,81, 1,44)

† Појави на 100 Пациенти-Години; CI = интервал на доверба
N = вкупниот број на пациенти вклучени во популацијата третирана според протокол
Според протокол: сите настани од проучуваната терапија или во рок од 14 дена од денот на прекинот (исклучени: пациентите кои земале <75% од нивните проучувани лекови или земале непроучувани НСАИЛ за > 10% од времето).
Сите третирани пациенти: сите потврдени настани до крајот на студијата (вклучени се пациенти кои се потенцијално изложени на лекови кои не биле предмет на студијата по прекинот на изучуваниот лек). Вкупниот број на рандомизирани пациенти, n = 17,412 на еторикоксиб и 17,289 на диклофенак.

Кардиоваскуларната смртност, како и вкупната смртност, била слична помеѓу групите третирани со еторикоксиб и диклофенак.

Кардиоренални настани:
Приближно 50% од пациентите кои учествувале во студијата MEDAL имале историја на хипертензија на почеток на терапија. Во студијата, инциденцата на прекин на студијата поради несакани настани поврзани со хипертензија била статистички значително повисока за еторикоксиб отколку за диклофенак. Инциденцата на несакани настани на конгестивна срцева слабост (прекин на студијата и сериозни настани) имала слични стапки кај групата на еторикоксиб 60 mg во споредба со диклофенак 150 mg, но е повисока за групата на еторикоксиб 90 mg во споредба со групата на диклофенак 150 mg (статистички значајно за групата на еторикоксиб 90 mg наспроти групата на диклофенак 150 mg во групата со остеоартритис во студијата MEDAL). Инциденцата на потврдени несакани настани на конгестивна срцева слабост (настани кои се сериозни и резултирале со хоспитализација или со посета на одделот за итни случаи) не била значително повисока со еторикоксиб отколку со диклофенак од 150 mg, и ова дејство е дозно зависно. Инциденцата на прекин на студијата поради несакани настани

поврзани со едем била повисока за еторикоксиб од диклофенак 150 mg, и ова дејство е дозно зависно (статистички значајно за дозата на еторикоксиб од 90 mg, но не и за дозата на еторикоксиб од 60 mg).

Кардиореналните резултати за EDGE и EDGE II биле во согласност со опишаните за студијата MEDAL.

Во поединечните студии на Програмата MEDAL, за еторикоксиб (доза од 60 mg или 90 mg), апсолутната инциденца на прекин на студијата во било која третирана група се движела до најмногу 2,6% за хипертензија, до 1,9% за едем, и до 1,1% за конгестивна срцева слабост, со повисоки стапки на прекин забележани со дозата на еторикоксиб од 90 mg за разлика од дозата на еторикоксиб од 60 mg.

Резултати за гастроинтестинална подносливост на Програмата MEDAL:
Значително пониска стапка на прекин на третманот поради било кој несакан клинички гастроинтестинален настан (на пример, диспепсија, абдоминална болка, улкус) била забележана со еторикоксиб во споредба со диклофенак во рамките на секоја од трите составни студии на Програмата MEDAL. Стапките на прекин на терапијата поради несакани клинички гастроинтестинални настани на сто пациент-години во текот на целиот период на студијата се следни: 3,23 за еторикоксиб и 4,96 за диклофенак во студијата MEDAL; 9,12 за еторикоксиб и 12,28 за диклофенак во студијата EDGE; и 3,71 за еторикоксиб и 4,81 за диклофенак во студијата EDGE II.

Резултати за гастроинтестинална безбедност на Програмаата MEDAL:
Генерално, несаканите настани на горниот гастроинтестинален тракт биле дефинирани како перфорации, улкуси и крварења. Во подрупата на сите горни гастроинтестинални настани кои се сметале за комплицирани биле вклучени перфорации, опструкции и комплицирано крварење; Во подгрупата на горни гастроинтестинални настани кои се сметале за некомплицирани биле вклучени некомплицирани крварења и некомплицирани улкуси. Значително пониска стапка на вкупните горни гастроинтестинални настани била забележана со еторикоксиб во споредба на диклофенак. Не постои значајна разлика помеѓу еторикоксиб и диклофенак во стапката на комплицирани настани. За подгрупата на несакани настани на крварење на горниот гастроинтестинален тракт (комплицирани и некомплицирани комбинирано), не постои значајна разлика помеѓу еторикоксиб и диклофенак. Користа за горниот гастроинтестинален тракт на еторикоксиб во споредба со диклофенак не била статистички значајна кај пациентите кои истовремено примале ниски дози на аспирин (приближно 33% од пациентите).
Стапките на сто пациенти-години на потврдените комплицирани и некомплицирани клинички настани на горниот гастроинтестинален тракт (перфорации, улкуси и крварења) биле 0,67 (95% CI 0,57, 0,77) за еторикоксиб и 0,97 (95% CI 0,85, 1,10) за диклофенак, што претставува релативен ризик од 0,69 (95% CI 0,57, 0,83).
Била евалуирана стапката на потврдени настани на горниот гастроинтестинален тракт кај постари пациенти и најголемо намалување е било забележано кај пациентите ≥ 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, соодветно.
Стапките на потврдени несакани клинички настани на долниот гастроинтестинален тракт (перфорација на тенкото или на дебелото црево, опструкции, или хеморагија) не се разликувале значително помеѓу еторикоксиб и диклофенак.

Резултати за хепатална безбедност на Програмата MEDAL:
Еторикоксиб бил поврзан со статистички значително пониска стапка на прекин на терапијата поради несакани дејства поврзани со црниот дроб, за разлика од диклофенак. Во збирната програма MEDAL, 0,3% од пациентите третирани со еторикоксиб и 2,7% од пациентите третирани со диклофенак ја прекинале студијата поради несакани настани поврзани со црниот дроб. Стапката на сто пациенти-години изнесувала 0,22 за еторикоксиб и 1,84 за диклофенак (p-вредност е <0.001 за еторикоксиб наспроти диклофенак). Сепак, повеќето несакани хепатални

настани во Програмата MEDAL не биле сериозни.

Дополнителни податоци за тромботична кардиоваскуларна безбедност
Во клиничките студии со исклучок на студиите на програмата MEDAL, приближно 3100 пациенти биле третирани со доза на еторикоксиб ≥60 mg дневно во текот на 12 недели или подолго. Немало забележлива разлика во стапката на потврдени сериозни тромботични кардиоваскуларни настани помеѓу пациентите кои примале дози на еторикоксиб ≥60 mg, плацебо, или НСАИЛ, со исклучок на напроксен. Сепак, стапката на овие настани е повисока кај пациентите кои примале еторикоксиб во споредба со оние кои примале доза на напроксен од 500 mg два пати дневно. Разликата во антитромбоцитната активност помеѓу некои НСАИЛ инхибитори на COX-1, и селективните инхибитори на COX-2 може да биде од клиничко значење кај пациенти кои подлежат на ризик од појава на тромбоемболиски настани. Селективните инхибитори на COX-2 го намалуваат создавањето на системскиот (а притоа евентуално и ендотелијалниот) простациклин, без притоа да влијаат на тромбоцитниот тромбоксан. Клиничкото значење на овие наоди не е одредено.

Дополнителни податоци за гастроинтестинална безбедност
Во две 12-неделни двојно слепи студии со ендоскопија, кумулативната инциденца на гастродуоденален улкус била значително пониска кај пациентите третирани со доза на еторикоксиб од 120 mg еднаш дневно, отколку кај пациентите третирани со доза на напроксен од 500 mg два пати дневно или доза на ибупрофен 800 mg три пати дневно. За еторикоксиб била забележана повисока инциденца на улкус во споредба со плацебо.

Студија на ренална функција кај постари лица
Во една рандомизирана, двојно-слепа, плацебо-контролирана студија со паралелна група биле оценувани ефектите на 15-дневната терапија со еторикоксиб (90 mg), целекоксиб (200 mg два пати на ден), напроксен (500 mg два пати на ден) и плацебо, на уринарната екскреција на натриум, крвниот притисок и други параметри на реналната функција кај 60 пациенти на восраст од 60 до 85 години, кои подлежеле на натриумова диета од 200-mEq/ден. Еторикоксиб, целекоксиб и напроксен имале слични дејства на уринарната екскреција на натриум во текот на 2 недели од терапијата. Сите активни компаратори покажале зголемување во однос на плацебо во врска со систолниот крвен притисок; Сепак, еторикоксиб бил поврзан со статистички значајно зголемување на 14-тиот ден, во споредба со целекоксиб и напроксен (средна промена од почетната вредност на систолниот крвен притисок: еторикоксиб 7,7 mmHg, целекоксиб 2,4 mmHg, напроксен 3,6 mmHg).

5.2 Фармакокинетика

Апсорпција
Перорално администрираниот еторикоксиб добро се апсорбира. Апсолутната биорасположивост изнесува приближно 100%. По дозирање со 120 mg еднаш дневно до стабилната состојба, максималната концентрација во плазмата (геометриска средина C_{max} = 3,6 е μg/ml) била забележана за приближно 1 час (T_{max}) по администрација кај возрасни на гладно. Средната геометриска површина под кривата (AUC 0-24hr) изнесувала 37,8 μg•hr/ml. Фармакокинетиката на еторикоксиб е линеарна во рамки на целиот опсег на клиничката доза.
Дозирање со храна (масен висококалоричен оброк) немало дејство врз степенот на апсорпција на еторикоксиб по администрација на доза од 120 mg. Стапката на апсорпција била засегната, што резултирало со намалување од 36% на C_{max} и зголемување за T_{max} од 2 часа. Овие податоци не се сметаат за клинички значајни. Во клиничките испитувања, еторикоксиб бил администриран без оглед на внесувањето на храна.

Дистрибуција
Еторикоксиб е за приближно 92% врзан за човечките плазматски протеини во рамки на опсегот на концентрации од 0,05 до 5 mg/ml. Волуменот на дистрибуција во стабилна состојба (Vdss) кај луѓето изнесува приближно 120 литри.
Еторикоксиб ја преминува плацентата кај стаорци и зајаци, и крвно-мозочната бариера кај

стаорци.

Биотрансформација
Еторикоксиб екстензивно се метаболизира, и само <1% од дозата се излачува преку урината во форма на матичната супстанција. Главниот метаболен пат во формирањето на дериватот 6'-хидроксиметил е катализиран од страна на CYP ензимите. CYP3A4 се чини дека му придонесува на метаболизмот на еторикоксиб *in vivo*. *In vitro* студиите покажуваат дека CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 и CYP2C19, исто така, може да го катализираат главниот метаболен пат, но нивната квантитативна улога *in vivo* не е проучена.
Кај човекот биле идентификувани пет метаболити. Главниот метаболит е дериватот на еторикоксиб 6'-карбоксилна киселина, која се формира преку натамошна оксидација на дериватот 6'-хидроксиметил. Овие главни метаболити или немаат мерлив ефект или покажуваат само слаба активност како COX-2 инхибитори. Ниту еден од овие метаболити не ја инхибира COX-1.

Елиминација
По администрација на единечна радиоактивно означена интравенска доза на еторикоксиб од 25mg кај здрави субјекти, 70% од радиоактивноста била пронајдена во урината и 20% во фецесот, главно во форма на метаболити. Помалку од 2% од дозата се излачува во форма на непроменет лек.
Елиминација на еторикоксиб се врши исклучиво преку метаболизмот, проследен со ренална екскреција. Стабилни концентрации на еторикоксиб се достигнуваат во рок од седум дена од администрацијата на доза од 120 mg еднаш дневно, со приближен сооднос на акумулација од 2, што одговара на полуживот од приближно 22 часа. Плазматскиот клиренс по администрација на интравенска доза од 25 mg изнесува приближно 50 ml/min.

Специјални популации на пациенти

Постари пациенти: Фармакокинетиката кај постарите лица (на возраст од 65 години и постари) е слична на фармакокинетиката кај помладите.

Пол: Фармакокинетиката на еторикоксиб е слична помеѓу мажите и жените.

Хепатална инсуфициенција: Кај пациенти со блага хепатална дисфункција (Child-Pugh резултат од 5-6) администрирањето на доза на еторикоксиб од 60 mg еднаш дневно довело до повисока средна AUC за 16%, во споредба со здрави субјекти на истиот режим на дозирање. Пациенти со умерена хепатална дисфункција (Child-Pugh резултат од 7-9) администрирањето на доза на еторикоксиб од 60 mg **секој втор ден** довело до слични вредности на средната AUC кај здрави субјекти на кои им била давана доза на еторикоксиб од 60 mg еднаш дневно; Дозата на еторикоксиб од 30 mg еднаш дневно не била изучувана кај оваа популација. Не постојат клинички фармакокинетски податоци за пациенти со тешка хепатална дисфункција (Child-Pugh резултат ≥10). (Погледнете во точките 4.2 и 4.3).

Ренално нарушување: Фармакокинетиката на единечна доза на еторикоксиб од 120 mg кај пациенти со умерена до тешка ренална инсуфициенција и пациенти во краен стадиум на бубрежна болест на хемодијализа, не се разликува значително од фармакокинетиката кај здрави испитаници. Хемодијализата има само занемарлив придонес во елиминацијата (клиренс при дијализа од приближно 50 ml/min). (Погледнете во точките 4.3 и 4.4).

Педијатриски пациенти: Фармакокинетиката на еторикоксиб кај педијатриски пациенти (помлади од 12 години) не е проучена.
Во една фармакокинетска студија (n = 16) спроведена кај адолесценти (на возраст од 12 до 17 години) фармакокинетиката кај адолесценти со телесна тежина од 40 до 60 kg, на кои им била давана доза на еторикоксиб од 60 mg еднаш дневно, и адолесцентите потешки од 60 kg, на кои им била давана доза на еторикоксиб од 90 mg еднаш дневно била слична на фармакокинетиката кај возрасни лица, на кои им била давана доза на еторикоксиб од 90 mg еднаш дневно.

Безбедноста и ефикасноста на еторикоксиб кај педијатриски пациенти не е утврдена (погледнете во точка 4.2).

5.3 Предклинички податоци за сигурноста

Во претклиничките студии, се докажа дека еторикоксиб не е генотоксичен. Еторикоксиб не бил канцероген кај глувци. Стаорците развиле хепатоцелуларни и тироидно фоликуларни клеточни аденоми при 2 пати повисока доза од дневната доза кај луѓето [90 mg] врз основа на системска изложеност на секојдневна употреба од приближно две години. Хепатоцелуларните и тироидно фоликуларните клеточни аденоми кои биле забележани кај стаорци се смета дека се последица на механизам кој е специфичен за стаорците поврзан со хепаталната ензимска индукција на CYP . За еторикоксиб не се докажа дека предизвикува хепатална ензимска индукција на CYP3A кај луѓето.

Кај стаорци, гастроинтестиналната токсичност на еторикоксиб се зголемува заедно со дозата и времетраењето на изложеноста. Во една 14-неделна студија на токсичност, еторикоксиб предизвикал гастроинтестинални улкуси при изложености кои се повисоки од изложеностите кај луѓето при терапевтски дози. Во 53-неделната и 106-неделната студија за токсичност, гастроинтестинални улкуси, исто така, биле забележани при експозиции споредливи со изложеностите кај луѓето при терапевтски дози. Кај кучиња, реналните и гастроинтестиналните нарушувања биле забележани при висока изложеност.

Еторикоксиб не бил тератоген во студиите за репродуктивна токсичност кај глувци при доза од 15 mg/kg/ден (приближно 5 пати повисока доза од човечката дневна доза [90 mg] врз основа на системско изложување). Кај зајаци, било забележано зголемување на појава на кардиоваскуларни малформации поврзани со терапијата, при нивоа на изложеност кои се пониски од клиничката изложеност при дневната доза кај луѓето (90 mg). Сепак не се забележани надворешни или скелетни деформации на фетусот поврзани со терапијата. Кај стаорци и зајаци, имало дозно зависно зголемување на појава на губење на ембрионот пост имплантација, при изложеност која била за 1,5 пати или повеќе повисока од изложеноста кај луѓето (погледнете во точките 4.3 и 4.6).

Еторикоксиб се излачува во млекото на женки стаорци во концентрации приближно два пати пониски од плазматските. Било забележано намалување на телесната тежина на кученцата по изложеност на кученцата на млеко од мајки на кои им бил администриран еторикоксиб за време на доењето.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Јадро на таблетата
микрокристална целулоза
калциум хидроген фосфат
натриум кроскармелоза
натриум стеарил фумарат
колоидна безводна силика

Филм-обвивка на таблетата
поливинил алкохол
титаниум диоксид (E171)
макрогол 3000
талк
таблетитете од 60 mg содржат жолт железо оксид E172
таблетите од 90 mg и 120 mg содржат црвен железо оксид (E172)

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА
AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKËSORE
SHKUP

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

5 години.

6.4 Начин на чување

За овој лек не се потребни некои посебни услови на чување.

6.5 Пакување

филм-обложени таблети од 30 mg
Блистер (OPA/Al/PVC, Alu фолија): 14 филм-обложени таблети во кутија.
филм-обложени таблети од 60 mg
Блистер (OPA/Al/PVC, Alu фолија): 14 филм-обложени таблети во кутија.
филм-обложени таблети од 90 mg
Блистер (OPA/Al/PVC, Alu фолија): 14 филм-обложени таблети во кутија.
филм-обложени таблети од 120 mg
Блистер (OPA/Al/PVC, Alu фолија): 14 филм-обложени таблети во кутија.

6.6 Упатство за употреба

Без посебни услови.
Секој неискористен производ или отпаден материјал треба да биде отстранет во согласност со законската регулатива.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев-1, број 101, 1000 Скопје, Република Северна Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

14 x 30 mg: 11-4702/2
14 x 60 mg: 11-4701/2
14 x 90 mg: 11-4704/2
14 x 120 mg: 11-4703/2

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ/ОБНОВА ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

21.12.2023

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

2/2026