

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Roticox 30 mg  
Roticox 60 mg  
Roticox 90 mg  
Roticox 120 mg  
filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 30 mg, 60 mg, 90 mg alebo 120 mg etorikoxibu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta)

Roticox 30 mg filmom obalené tablety: biele až takmer biele, okrúhle (priemer: 6 mm), mierne bikonvexné filmom obalené tablety so skosenými hranami.

Roticox 60 mg filmom obalené tablety: slabo hnedastožlté, okrúhle (priemer: 8 mm), bikonvexné filmom obalené tablety so skosenými hranami s vyrazeným označením „60“ na jednej strane tablety.

Roticox 90 mg filmom obalené tablety: ružové, okrúhle (priemer: 9 mm), bikonvexné filmom obalené tablety so skosenými hranami a vyrazeným označením „90“ na jednej strane tablety.

Roticox 120 mg filmom obalené tablety: hnedastočervené, okrúhle (priemer: 10 mm), mierne bikonvexné filmom obalené tablety so skosenými hranami s deliacou ryhou na jednej strane. Deliaci ryha nie je určená na rozlomenie tablety.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Roticox je indikovaný dospelým a dospievajúcim vo veku 16 rokov a starším na zmiernenie príznakov osteoartrózy (OA), reumatoidnej artritídy (RA), ankylozujúcej spondylitídy a bolesti a prejavov zápalu pri akútnej dnavej artritíde.

Roticox je indikovaný dospelým a dospievajúcim vo veku 16 rokov a starším na krátkodobú liečbu stredne silnej bolesti súvisiacej s dentálnym chirurgickým zákrokom.

Rozhodnutie predpísať selektívny inhibítor COX-2 má byť podložené zhodnotením celkového rizika pre individuálneho pacienta (pozri časti 4.3, 4.4).

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Keďže kardiovaskulárne riziko etorikoxibu sa môže zvyšovať s dávkou a trvaním liečby, dĺžka liečby má byť čo možno najkratšia a má sa použiť najnižšia účinná denná dávka. Pacientova potreba úľavy od príznakov a jeho odpoveď na liečbu sa majú pravidelne prehodnocovať, obzvlášť u pacientov s osteoartrózou (pozri časti 4.3, 4.4, 4.8 a 5.1).

### *Osteoartróza*

Odporúčaná dávka je 30 mg jedenkrát denne. U niektorých pacientov s nedostatočným zmiernením príznakov môže účinnosť zlepšiť zvýšená dávka 60 mg jedenkrát denne. Ak sa nedostaví zväčšenie terapeutického prínosu, majú sa zvážiť iné možnosti liečby.

### *Reumatoidná artritída*

Odporúčaná dávka je 60 mg jedenkrát denne. U niektorých pacientov s nedostatočným zmiernením príznakov môže účinnosť zlepšiť zvýšená dávka 90 mg jedenkrát denne. Potom ako je pacient klinicky stabilizovaný, môže sa dávka znížiť na 60 mg jedenkrát denne. Ak sa nedostaví zväčšenie terapeutického prínosu, majú sa zvážiť iné možnosti liečby.

### *Ankylozujúca spondylitída*

Odporúčaná dávka je 60 mg jedenkrát denne. U niektorých pacientov s nedostatočným zmiernením príznakov môže účinnosť zlepšiť zvýšená dávka 90 mg jedenkrát denne. Potom ako je pacient klinicky stabilizovaný, môže sa dávka znížiť na 60 mg jedenkrát denne. Ak sa nedostaví zväčšenie terapeutického prínosu, majú sa zvážiť iné možnosti liečby.

### *Liečba akútnej bolesti*

Pri akútnych bolestivých stavoch sa má etorikoxib používať iba v akútnom symptomatickom období.

#### *Akútna dnavá artritída*

Odporúčaná dávka je 120 mg jedenkrát denne. V klinických skúšaní akútnej dnavej artritídy sa etorikoxib podával 8 dní.

#### *Pooperačná bolesť po dentálnom chirurgickom zákroku*

Odporúčaná dávka je 90 mg jedenkrát denne, limitovaná na maximálne 3 dni. Niektorí pacienti môžu vyžadovať počas 3-dňovej liečby okrem Roticoxu aj ďalšiu pooperačnú analgéziu.

Vyššie dávky ako sú odporúčané dávky pre jednotlivé indikácie buď nepreukázali vyššiu účinnosť alebo neboli skúmané. Preto:

Dávka na OA nemá prekročiť 60 mg denne.

Dávka na RA a ankylozujúcu spondylitídu nemá prekročiť 90 mg denne.

Dávka na akútnu dnavú artritídu nemá prekročiť 120 mg denne, liečba je limitovaná na maximálne 8 dní.

Dávka na akútnu pooperačnú bolesť po dentálnom chirurgickom zákroku nemá prekročiť 90 mg denne, liečba je limitovaná na maximálne 3 dni.

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Starší pacienti*

Pre starších pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. Tak ako pri iných liekoch, u starších pacientov je potrebná opatnosť (pozri časť 4.4).

#### *Pacienti s poruchou funkcie pečene*

Bez ohľadu na indikáciu sa u pacientov s miernou hepatálnou dysfunkciou (Childovo-Pughovo skóre 5-6) nemá prekročiť dávka 60 mg jedenkrát denne. U pacientov so stredne závažnou hepatálnou dysfunkciou (Childovo-Pughovo skóre 7-9) sa bez ohľadu na indikáciu nemá prekročiť dávka 30 mg jedenkrát denne.

Klinické skúsenosti sú limitované najmä u pacientov so stredne závažnou hepatálnou dysfunkciou a odporúča sa opatnosť. Nie sú klinické skúsenosti u pacientov so závažnou hepatálnou dysfunkciou (Childovo-Pughovo skóre  $\geq 10$ ), preto je použitie u týchto pacientov kontraindikované (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

#### *Pacienti s poruchou funkcie obličiek*

U pacientov s klírensom kreatinínu  $\geq 30$  ml/min nie je potrebná úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

Použitie etorikoxibu u pacientov s klírensom kreatinínu  $< 30$  ml/min je kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.4).

### *Pediatrická populácia*

Etorikoxib je kontraindikovaný u detí a dospievajúcich mladších ako 16 rokov (pozri časť 4.3).

### Spôsob podávania

Roticox sa podáva perorálne a môže sa užívať s jedlom alebo bez jedla. Nástup účinku lieku môže byť rýchlejší, ak sa Roticox podá bez jedla. Túto skutočnosť je potrebné zvážiť, ak je potrebné rýchle symptomatické zmiernenie.

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Aktívny peptický vred alebo aktívne gastrointestinálne (GI) krvácanie.
- Pacienti, u ktorých sa po použití kyseliny acetylsalicylovej alebo NSA vrátane inhibítorov COX-2 (cyklooxygenázy-2) vyskytuje bronchospazmus, akútna rinitída, nazálne polypy, angioneurotický edém, urtikária alebo reakcie alergického typu.
- Gravidita a dojčenie (pozri časti 4.6 a 5.3).
- Závažná hepatálna dysfunkcia (albumín v sére < 25 g/l alebo Childovo-Pughovo skóre  $\geq$  10).
- Odhadovaný renálny klírens kreatinínu < 30 ml/min.
- Deti a dospievajúci mladší ako 16 rokov.
- Zápalové ochorenie čreva.
- Kongestívne srdcové zlyhanie (NYHA II-IV).
- Pacienti s hypertenziou, ktorých krvný tlak je trvalo zvýšený nad 140/90 mmHg a nie je adekvátne kontrolovaný.
- Potvrdená ischemická choroba srdca, ochorenie periférnych artérií a/alebo cerebrovaskulárne ochorenie.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Gastrointestinálne účinky

U pacientov liečených etorikoxibom sa vyskytli komplikácie horného gastrointestinálneho traktu [perforácie, vredy alebo krvácania (PVK)], niektoré so smrteľným následkom.

Opatrnosť sa odporúča pri liečbe pacientov s najväčším rizikom vzniku gastrointestinálnych komplikácií po NSA: starší pacienti, pacienti užívajúci súbežne akékoľvek iné NSA alebo kyselinu acetylsalicylovú, alebo pacienti s gastrointestinálnym ochorením v anamnéze, ako sú ulcerácia a GI krvácanie.

Pri súbežnom užívaní etorikoxibu s kyselinou acetylsalicylovou (aj v malých dávkach) sa ďalej zvyšuje riziko gastrointestinálnych nežiaducich účinkov (gastrointestinálna ulcerácia alebo iné gastrointestinálne komplikácie). V dlhodobých klinických štúdiách sa nepreukázal signifikantný rozdiel v gastrointestinálnej bezpečnosti medzi selektívnymi inhibítormi COX-2 + kyselinou acetylsalicylovou oproti NSA + kyseline acetylsalicylovej (pozri časť 5.1).

#### Kardiovaskulárne účinky

Klinické skúšania naznačujú, že trieda selektívnych inhibítorov COX-2 sa v porovnaní s placebom a niektorými NSA môže spájať s rizikom trombotických príhod (najmä infarkt myokardu (IM) a náhla cievna mozgová príhoda). Keďže kardiovaskulárne riziko etorikoxibu sa môže zvyšovať s dávkou a trvaním liečby, dĺžka liečby má byť čo možno najkratšia a má sa použiť najnižšia účinná denná dávka. Pacientova potreba úľavy od príznakov a jeho odpoveď na liečbu sa majú pravidelne prehodnocovať, obzvlášť u pacientov s osteoartrózou (pozri časti 4.2, 4.3, 4.8 a 5.1).

Pacienti s významnými rizikovými faktormi vzniku kardiovaskulárnych príhod (napr. hypertenzia, hyperlipidémia, diabetes mellitus, fajčenie) majú byť liečení etorikoxibom až po starostlivom zvážení (pozri časť 5.1).

Selektívne inhibítory COX-2 nie sú substitúciou za kyselinu acetylsalicylovú v profylaxii kardiovaskulárnych tromboembolických chorôb, pretože nemajú antiagregačný účinok. Preto sa antitrombocytarne liečby nemajú ukončiť (pozri časti vyššie, 4.5 a 5.1).

### Renálne účinky

Renálne prostaglandíny môžu hrať kompenzačnú úlohu pri udržiavaní renálnej perfúzie. Pri zníženej renálnej perfúzii môže preto podanie etorikoxibu znížiť tvorbu prostaglandínov, sekundárne prietok krvi obličkami a tým zhoršiť renálnu funkciu. Pacienti, u ktorých je riziko takejto reakcie najvyššie, sú pacienti s už existujúcou významnou poruchou funkcie obličiek, s nekompenzovaným srdcovým zlyhaním alebo cirhózou. U takýchto pacientov treba zvážiť monitorovanie renálnych funkcií.

### Retencia tekutín, edémy a hypertenzia

Tak ako pri iných liekoch, o ktorých je známe, že inhibujú syntézu prostaglandínov, sa u pacientov užívajúcich etorikoxib pozorovala retencia tekutín, edémy a hypertenzia. Všetky nesteroidové protizápalové lieky (NSA) vrátane etorikoxibu môžu byť spojené s novým výskytom alebo návratom kongestívneho srdcového zlyhania. Informácie o dávkovo závislej odpovedi pre etorikoxib pozri v časti 5.1. Opatrnosť je potrebná u pacientov s anamnézou srdcového zlyhania, ľavokomorovej dysfunkcie alebo hypertenzie a u pacientov s už existujúcim edémom akéhokoľvek pôvodu. Ak existuje klinický dôkaz zhoršenia stavu týchto pacientov, je potrebné vykonať vhodné opatrenia vrátane prerušenia liečby etorikoxibom.

Etorikoxib môže byť spojený s častejšou a ťažšou hypertenziou než niektoré iné NSA a selektívne inhibítory COX-2, najmä vo vysokých dávkach. Preto sa má pred liečbou etorikoxibom skontrolovať hypertenzia (pozri časť 4.3) a počas liečby etorikoxibom sa má venovať osobitná pozornosť monitorovaniu krvného tlaku. Krvný tlak sa má sledovať v priebehu dvoch týždňov po nasadení liečby a neskôr v pravidelných intervaloch. Ak sa krvný tlak významne zvýši, je nutné zvážiť alternatívnu liečbu.

### Účinky na pečeň

V klinických štúdiách bolo u približne 1 % pacientov liečených etorikoxibom 30 mg, 60 mg a 90 mg denne v období do jedného roka hlásené zvýšenie alanínaminotransferázy (ALT) a/alebo aspartátaminotransferázy (AST) (približne troj- alebo viacnásobok hornej hranice normy).

Pacientov s príznakmi a/alebo prejavmi svedčiacimi o poruche funkcie pečene, alebo u ktorých sa zistia abnormálne funkčné pečeňové testy, treba sledovať. Ak sa vyskytnú prejavy hepatálnej insuficiencie alebo ak sa zistí pretrvávanie abnormálnych funkčných pečeňových testov (trojnásobok hornej hranice normy), liečbu etorikoxibom treba prerušiť.

### Všeobecne

Ak počas liečby dôjde u pacienta k zhoršeniu ktorejkoľvek z vyššie uvedených funkcií orgánových systémov, majú sa vykonať potrebné opatrenia a má sa zvážiť ukončenie liečby etorikoxibom. Je potrebné venovať príslušnú lekársku pozornosť, ak sa etorikoxib podáva starším pacientom, pacientom s renálnou, hepatálnou alebo kardiálnou dysfunkciou.

Opatrnosť je potrebná, keď sa začína liečba etorikoxibom u pacientov s dehydratáciou. Pred začatím liečby etorikoxibom sa odporúča pacientov rehydratovať.

Počas sledovania po uvedení lieku na trh boli v súvislosti s použitím NSA a niektorých selektívnych inhibítorov COX-2 veľmi zriedkavo hlásené závažné kožné reakcie, niektoré z nich fatálne, vrátane

exfoliatívnej dermatitídy, Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a toxickej epidermálnej nekrolýzy (pozri časť 4.8). Zdá sa, že najvyššie riziko týchto reakcií je u pacientov na začiatku liečby, vo väčšine prípadov nastupuje reakcia počas prvého mesiaca liečby. U pacientov užívajúcich etorikoxib boli hlásené závažné reakcie precitlivenosti, ako anafylaxia a angioedém (pozri časť 4.8). U pacientov s akoukoľvek liekovou alergiou v anamnéze sa niektoré selektívne inhibítory COX-2 spájali so zvýšeným rizikom kožných reakcií. Pri prvom objavení sa kožnej vyrážky, slizničných lézií alebo akéhokoľvek iného príznaku precitlivenosti sa má liečba etorikoxibom ukončiť.

Etorikoxib môže maskovať horúčku a iné prejavy zápalu.

Pri súbežnom podávaní etorikoxibu s warfarínom alebo inými perorálnymi antikoagulanciami je potrebná opatrnosť (pozri časť 4.5).

Užívanie etorikoxibu, podobne ako iného lieku, o ktorom je známe, že inhibuje cyklooxygenázu/syntézu prostaglandínov, sa neodporúča u žien, ktoré sa snažia otehotniť (pozri časti 4.6, 5.1 a 5.3).

#### Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

#### Farmakodynamické interakcie

*Perorálne antikoagulancia:* U jedincov nastavených na chronickú liečbu warfarínom bolo podávanie etorikoxibu 120 mg denne spojené s približne 13 % predĺžením protrombínového času International Normalized Ratio (INR). U pacientov užívajúcich perorálne antikoagulancia je preto potrebné dôkladne monitorovať protrombínový čas INR, najmä v prvých dňoch, keď sa začína s liečbou etorikoxibom alebo sa dávka etorikoxibu mení (pozri časť 4.4).

*Diuretiká, ACE inhibítory a antagonisty angiotenzínu II:* NSA môžu znižovať účinok diuretík a iných antihypertenzív. U niektorých pacientov so zníženou renálnou funkciou (napr. dehydratovaných pacientov alebo starších pacientov so zníženou renálnou funkciou) môže mať súbežné podávanie ACE inhibítora alebo antagonistu angiotenzínu II a látok inhibujúcich cyklooxygenázu za následok ďalšie zhoršenie obličkovej funkcie, vrátane možného akútneho renálneho zlyhania, ktoré je zvyčajne reverzibilné. Tieto interakcie treba brať do úvahy u pacientov užívajúcich etorikoxib súbežne s inhibítormi ACE alebo antagonistami angiotenzínu II. Preto má byť táto kombinácia podávaná s opatrnosťou, najmä u starších pacientov. Po začatí súbežnej liečby a pravidelne počas nej majú byť pacienti náležite hydratovaní a má sa zväžiť monitorovanie renálnych funkcií.

*Kyselina acetylsalicylová:* V štúdiu u zdravých dobrovoľníkov v rovnovážnom stave nemal etorikoxib 120 mg jedenkrát denne žiaden účinok na antiagregačný účinok kyseliny acetylsalicylovej (81 mg jedenkrát denne). Etorikoxib sa môže užívať súbežne s kyselinou acetylsalicylovou v dávkach používaných na kardiovaskulárnu profylaxiu (nízke dávky kyseliny acetylsalicylovej). Súbežné podávanie nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej a etorikoxibu však môže mať za následok zvýšený výskyt GI vredov alebo iných komplikácií v porovnaní s užívaním samotného etorikoxibu. Súbežné podávanie etorikoxibu s dávkami kyseliny acetylsalicylovej vyššími, ako sú dávky na kardiovaskulárnu prevenciu alebo s inými NSA, sa neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.1).

*Cyklosporín a takrolimus:* Hoci táto interakcia s etorikoxibom nebola sledovaná, súbežné podávanie cyklosporínu alebo takrolimu s ktorýmkoľvek NSA môže zvýšiť nefrotoxický účinok cyklosporínu alebo takrolimu. Ak sa podáva etorikoxib v kombinácii s týmito liekmi, je potrebné monitorovať renálne funkcie.

## Farmakokinetické interakcie

### *Účinok etorikoxibu na farmakokinetiku iných liekov*

**Lítium:** NSA znižujú renálnu exkréciu lítia, a tak zvyšujú hladiny lítia v plazme. Ak je to nevyhnutné, je potrebné dôkladne sledovať hladiny lítia v krvi a upraviť dávku lítia, kým sa užíva v kombinácii a keď sa NSA vysadí.

**Metotrexát:** Dve štúdie sledovali účinky etorikoxibu 60 mg, 90 mg alebo 120 mg podávaného jedenkrát denne počas siedmich dní u pacientov užívajúcich metotrexát v dávkach 7,5 až 20 mg jedenkrát týždenne na liečbu reumatoidnej artritídy. Etorikoxib v dávke 60 mg a 90 mg nemal žiaden účinok na plazmatickú koncentráciu metotrexátu alebo na obličkový klírens. V jednej štúdii nemal etorikoxib 120 mg žiaden účinok na plazmatickú koncentráciu metotrexátu alebo na obličkový klírens, ale v druhej štúdii etorikoxib 120 mg zvýšil plazmatickú koncentráciu metotrexátu o 28 % a znížil obličkový klírens metotrexátu o 13 %. Pri súbežnom podávaní metotrexátu a etorikoxibu sa odporúča vhodné monitorovanie toxicity súvisiacej s metotrexátom.

**Perorálne kontraceptíva:** Etorikoxib 60 mg podávaný súbežne s perorálnym kontraceptívom obsahujúcim 35 mikrogramov etinylestradiolu (EE) a 0,5 až 1 mg noretindronu počas 21 dní zvýšil rovnovážny stav  $AUC_{0-24 \text{ hod}}$  EE o 37 %. Etorikoxib 120 mg podávaný s tým istým perorálnym kontraceptívom súbežne alebo s odstupom 12 hodín, zvýšil rovnovážny stav  $AUC_{0-24 \text{ hod}}$  EE o 50 – 60 %. Toto zvýšenie koncentrácie EE treba brať do úvahy pri výbere vhodného perorálneho kontraceptíva na užívanie s etorikoxibom. Vzostup expozície EE môže zvýšiť incidenciu nežiaducich účinkov spojených s perorálnymi kontraceptívami (napr. venózne tromboembolické príhody u rizikových žien).

**Hormonálna substitučná terapia (HST):** Podávanie etorikoxibu 120 mg s hormonálnou substitučnou terapiou pozostávajúcou z konjugovaných estrogénov (0,625 mg konjugovaných estrogénov) počas 28 dní zvýšilo priemerný rovnovážny stav  $AUC_{0-24 \text{ hod}}$  nekonjugovaného estrónu (41 %), equilínu (76 %) a 17- $\beta$ -estradiolu (22 %). Účinok odporúčaných chronických dávok etorikoxibu (30 mg, 60 mg a 90 mg) nebol skúmaný. Účinky etorikoxibu 120 mg na expozíciu ( $AUC_{0-24 \text{ hod}}$ ) týmto estrogénovým zložkám v konjugovaných estrogénoch boli menej než polovičné v porovnaní s tými, ktoré sa pozorovali, keď boli konjugované estrogény podávané samé a dávka bola zvýšená z 0,625 na 1,25 mg. Klinická významnosť týchto zvýšení nie je známa, a vyššie dávky konjugovaných estrogénov v kombinácii s etorikoxibom neboli skúmané. Tieto zvýšenia estrogénovej koncentrácie treba brať do úvahy pri výbere postmenopauzálnnej hormonálnej terapie na užívanie s etorikoxibom, pretože vzostup estrogénovej expozície môže zvýšiť riziko nežiaducich účinkov spojených s HST.

**Prednizón/prednizolón:** V štúdiách liekovej interakcie nemal etorikoxib klinicky významný vplyv na farmakokinetiku prednizónu/prednizolónu.

**Digoxín:** Etorikoxib 120 mg podávaný jedenkrát denne počas 10 dní zdravým dobrovoľníkom nemenil plazmatickú  $AUC_{0-24 \text{ hod}}$  v rovnovážnom stave alebo renálnu elimináciu digoxínu. Vyskytol sa vzostup  $C_{\text{max}}$  digoxínu (približne 33 %). Tento vzostup nie je, vo všeobecnosti, pre väčšinu pacientov podstatný. Ak sa však digoxín a etorikoxib podávajú súbežne, pacienti so zvýšeným rizikom digoxínovej toxicity sa majú monitorovať.

### *Účinok etorikoxibu na lieky metabolizované sulfotransferázami*

Etorikoxib je inhibítor aktivity ľudskej sulfotransferázy, zvlášť SULT1E1, a preukázalo sa, že zvyšuje sérové koncentrácie etinylestradiolu. Pretože vedomosti o účinkoch viacerých sulfotransferáz sú v súčasnosti limitované a klinické dôsledky pre mnoho liekov sa stále skúmajú, je rozumné zvýšiť pozornosť, ak sa etorikoxib podáva súbežne s inými liekmi primárne metabolizovanými ľudskými sulfotransferázami (napr. perorálny salbutamol a minoxidil).

#### *Účinok etorikoxibu na lieky metabolizované izoenzýmami CYP*

Na základe štúdií *in vitro* sa neočakáva inhibičný účinok etorikoxibu na cytochrómy P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 alebo 3A4. V štúdiu u zdravých dobrovoľníkov denné podávanie etorikoxibu 120 mg nezmenilo pečeňovú aktivitu CYP3A4 hodnotenú erytromycínovým dychovým testom.

#### *Účinok iných liekov na farmakokinetiku etorikoxibu*

Hlavná metabolická dráha etorikoxibu je závislá na enzýmoch CYP. Zdá sa, že CYP3A4 prispieva k metabolizmu etorikoxibu *in vivo*. *In vitro* štúdie preukazujú, že CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 a CYP2C19 môžu tiež katalyzovať hlavnú metabolickú dráhu, ale ich kvantitatívne úlohy sa *in vivo* nesledovali.

**Ketokonazol:** Ketokonazol, silný inhibítor CYP3A4, podávaný v dávke 400 mg jedenkrát denne počas 11 dní zdravým dobrovoľníkom nemal klinicky významný účinok na farmakokinetiku jednorazovej dávky etorikoxibu 60 mg (zvýšil AUC o 43 %).

**Vorikonazol a mikonazol:** Súbežné podávanie buď perorálneho vorikonazolu alebo topického mikonazolu vo forme orálneho gélu, silných inhibítorov CYP3A4, s etorikoxibom spôsobilo mierne zvýšenie expozície etorikoxibu, ale na základe publikovaných údajov sa nepovažuje za klinicky významné.

**Rifampicín:** Súbežné podanie etorikoxibu a rifampicínu, silného induktora enzýmov CYP, vyvolalo 65 % zníženie plazmatickej koncentrácie etorikoxibu. Táto interakcia, keď sa etorikoxib podáva súbežne s rifampicínom, môže viesť k návratu príznakov. Zatiaľ čo táto informácia môže podnietiť zvýšenie dávky, vyššie ako uvedené dávky etorikoxibu pre jednotlivé indikácie sa v kombinácii s rifampicínom nesledovali a preto sa neodporúčajú (pozri časť 4.2).

**Antacidá:** Antacidá nemajú klinicky významný účinok na farmakokinetiku etorikoxibu.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

Nie sú k dispozícii klinické údaje o použití etorikoxibu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Možné riziko u ľudí v gravidite je neznáme. Etorikoxib, tak ako iné lieky inhibujúce syntézu prostaglandínov, môže zapríčiniť inerciu matrice a predčasný uzáver *ductus arteriosus* v poslednom trimestri. Etorikoxib je kontraindikovaný v gravidite (pozri časť 4.3). Ak žena počas liečby otehotnie, musí sa liečba etorikoxibom prerušiť.

### Dojčenie

Nie je známe, či sa etorikoxib vylučuje do ľudského mlieka. Etorikoxib sa vylučuje do mlieka dojčiacich potkanov. Ženy, ktoré užívajú etorikoxib, nesmú dojčiť (pozri časti 4.3 a 5.3).

### Fertilita

Použitie etorikoxibu, podobne ako ktoréhokoľvek liečiva, o ktorom je známe, že inhibuje COX-2, sa neodporúča u žien, ktoré sa snažia otehotniť.

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Pacienti, ktorí majú závrat, vertigo alebo somnolenciu počas užívania etorikoxibu, sa majú vyhnúť vedeniu vozidiel alebo obsluhovaní strojov.

## **4.8 Nežiaduce účinky**

### Súhrn bezpečnostného profilu

V klinických skúšaní sa hodnotila bezpečnosť etorikoxibu u 7 152 jedincov vrátane 4 614 pacientov s OA, RA, chronickou bolesťou dolnej časti chrbta alebo ankylozujúcou spondylitídou (približne 600 pacientov s OA alebo RA bolo liečených jeden rok alebo dlhšie).

Profil nežiaducich účinkov v klinických štúdiách bol podobný u pacientov s OA alebo RA liečených etorikoxibom počas jedného roka alebo dlhšie.

V klinickej štúdii akútnej dnavej artritídy boli pacienti liečení etorikoxibom 120 mg jedenkrát denne počas ôsmich dní. Profil nežiaducich účinkov v tejto štúdii bol vo všeobecnosti podobný tomu, aký bol hlásený v kombinovaných štúdiách OA, RA a chronickej bolesti dolnej časti chrbta.

V programe zameranom na kardiovaskulárnu bezpečnosť, v ktorom sa zlúčili údaje z troch štúdií kontrolovaných aktívnym komparátorom, 17 412 pacientov s OA alebo RA bolo liečených etorikoxibom (60 mg alebo 90 mg) počas obdobia s priemernou dĺžkou trvania približne 18 mesiacov. Bezpečnostné údaje a podrobnosti z tohto programu sú uvedené v časti 5.1.

V klinických štúdiách akútnej pooperačnej dentálnej bolesti po chirurgickom zákroku zahŕňajúcich 614 pacientov liečených etorikoxibom (90 mg alebo 120 mg) bol profil nežiaducich účinkov v týchto štúdiách vo všeobecnosti podobný profilu, aký sa hlásil v kombinovaných štúdiách OA, RA a chronickej bolesti dolnej časti chrbta.

#### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V klinických skúšaní u pacientov s OA, RA, chronickou bolesťou dolnej časti chrbta alebo ankylozujúcou spondylitídou liečených etorikoxibom 30 mg, 60 mg alebo 90 mg až do odporúčanej dávky počas 12 týždňov, v štúdiách programu MEDAL počas 3 ½ roka; v krátkodobých štúdiách akútnej bolesti počas 7 dní; alebo po jeho uvedení na trh sa hlásili nasledujúce nežiaduce účinky s incidenciou vyššou ako pri placebe (pozri Tabuľku 1):

**Tabuľka 1:**

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Nežiaduce reakcie</b>	<b>Kategória frekvencie*</b>
<b><i>Infekcie a nákazy</i></b>	alveolárna osteitída	Časté
	gastroenteritída, infekcia horných dýchacích ciest, infekcia močového traktu	Menej časté
<b><i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i></b>	anémia (primárne spojená s gastrointestinálnym krvácaním), leukopénia, trombocytopenia	Menej časté
<b><i>Poruchy imunitného systému</i></b>	precitlivenosť <sup>†,‡,‡</sup>	Menej časté
	angioedém/anafylaktické/anafylaktoidné reakcie vrátane šoku <sup>‡</sup>	Zriedkavé
<b><i>Poruchy metabolizmu a výživy</i></b>	edém/retencia tekutín	Časté
	zvýšenie alebo zníženie chuti do jedla, prírastok telesnej hmotnosti	Menej časté
<b><i>Psychické poruchy</i></b>	úzkosť, depresia, zníženie psychickej vnímavosti, halucinácie <sup>‡</sup>	Menej časté
	zmätenosť <sup>‡</sup> , nepokoj <sup>‡</sup>	Zriedkavé
<b><i>Poruchy nervového systému</i></b>	závrat, bolesť hlavy	Časté
	porucha chuti, nespavosť, parestézia/hypestézia, somnolencia	Menej časté
<b><i>Poruchy oka</i></b>	rozmazané videnie, konjunktivitída	Menej časté
<b><i>Poruchy ucha a labyrintu</i></b>	tinnitus, vertigo	Menej časté
<b><i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i></b>	palpitácie, arytmia <sup>‡</sup>	Časté
	atriálna fibrilácia, tachykardia <sup>‡</sup> , kongestívne srdcové zlyhanie,	Menej časté



	nešpecifické zmeny na EKG, angína pectoris <sup>‡</sup> , infarkt myokardu <sup>§</sup>	
<b>Poruchy ciev</b>	hypertenzia	Časté
	návaly horúčavy, cerebrovaskulárna príhoda <sup>§</sup> , tranzitórny ischemický atak, hypertenzná kríza <sup>‡</sup> , vaskulitída <sup>‡</sup>	Menej časté
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	bronchospazmus <sup>‡</sup>	Časté
	kašeľ, dyspnoe, epistaxa	Menej časté
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	abdominálna bolesť	Veľmi časté
	zápcha, flatulencia, gastritída, pálenie záhy/reflux žalúdočnej kyseliny, hnačka, dyspepsia/diskomfort v epigastriu, nauzea, vracanie, ezofagitída, orálna ulcerácia	Časté
	abdominálna distenzia, porucha črevnej motility, sucho v ústach, gastroduodenálne ulcerácie, peptické vrede vrátane gastrointestinálnej perforácie a krvácania, syndróm dráždivého čreva, pankreatitída <sup>‡</sup>	Menej časté
<b>Poruchy pečene a žľových ciest</b>	zvýšenie ALT, zvýšenie AST	Časté
	hepatitída <sup>‡</sup>	Zriedkavé
	zlyhanie pečene <sup>‡</sup> , žltacka <sup>‡</sup>	Zriedkavé <sup>†</sup>
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	ekchymóza	Časté
	edém tváre, pruritus, vyrážka, erytém <sup>‡</sup> , urtikária <sup>‡</sup>	Menej časté
	Stevensov-Johnsonov syndróm <sup>‡</sup> , toxická epidermálna nekrolýza <sup>‡</sup> , fixná lieková erupcia <sup>‡</sup>	Zriedkavé <sup>†</sup>
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>	svalové kŕče/spazmy, muskuloskeletálna bolesť/stuhnutosť	Menej časté
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>	proteinúria, zvýšenie sérového kreatinínu, renálne zlyhanie/renálna insuficiencia <sup>‡</sup> (pozri časť 4.4)	Menej časté
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	slabosť/únava, ochorenie podobné chrípke	Časté
	bolesť na hrudníku	Menej časté
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>	zvýšenie močovínového dusíka v krvi, zvýšenie kreatínfosfokinázy, hyperkaliémia, zvýšenie kyseliny močovej	Menej časté
	zníženie sodíka v krvi	Zriedkavé

\*Kategória frekvencie: Definovaná pre každú nežiaducu udalosť podľa výskytu hláseného v databáze klinických skúšaní: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ).

<sup>‡</sup> Táto nežiaduca reakcia sa zistila pomocou sledovania po uvedení lieku na trh. Jej hlásená frekvencia sa stanovila na základe najvyššej frekvencie pozorovanej v klinických skúšaniach zlúčených podľa indikácie a schválenej dávky.

<sup>†</sup> Kategória frekvencie „zriedkavé“ sa definovala podľa usmernenia pre súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC) (rev. 2, sept. 2009) na základe odhadov hornej hranice 95 % intervalu spoľahlivosti pre 0 udalostí vzhľadom na počet osôb liečených etorikoxibom pri analýze údajov z fázy III zlúčených podľa dávky a indikácie (n=15 470).

<sup>B</sup> Precitlivosť zahŕňa výrazy „alergia“, „lieková alergia“, „lieková precitlivosť“, „precitlivosť“, „bližšie nešpecifikovaná precitlivosť“, „reakcia z precitlivosťou“ a „nešpecifikovaná alergia“.

<sup>§</sup>Na základe analýz dlhodobých klinických skúšaní kontrolovaných placebom a účinnou látkou sa selektívne inhibítory COX-2 spájali so zvýšeným rizikom závažných trombotických arteriálnych príhod vrátane infarktu myokardu a cievnej mozgovej príhody. Na základe existujúcich údajov je nepravdepodobné, že absolútne zvýšenie rizika takýchto príhod ročne prekročí 1 % (menej časté).

Pri užívaní NSA sa hlásili nasledujúce závažné nežiaduce účinky, a nemožno ich vylúčiť ani pri etorikoxibe: nefrotoxicita vrátane intersticiálnej nefritídy a nefrotického syndrómu.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

## **4.9 Predávkovanie**

### Príznaky

V klinických štúdiách podanie etorikoxibu v jednorazových dávkach až do 500 mg a pri opakovaných dávkach až do 150 mg/deň počas 21 dní nevedlo k významnej toxicite. Vyskytli sa správy o akútnom predávkovaní etorikoxibom, hoci vo väčšine prípadov sa nehlásili nežiaduce účinky. Najčastejšie pozorované nežiaduce účinky boli v súlade s bezpečnostným profilom etorikoxibu (napr. gastrointestinálne udalosti, kardiorenálne udalosti).

### Liečba

V prípade predávkovania je vhodné zaviesť obvyklé podporné opatrenia, napr. odstrániť nevstrebajúcu látku z GI traktu, pacienta klinicky sledovať a v prípade potreby začať podpornú liečbu.

Etorikoxib nie je dialyzovateľný hemodialýzou; nie je známe, či je dialyzovateľný peritoneálnou dialýzou.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: nesteroidové antiflogistiká a antireumatiká, koxiby, ATC kód: M01AH05

#### Mechanizmus účinku

Etorikoxib je perorálny, v rozpätí klinického dávkovania selektívny inhibítor cyklooxygenázy-2 (COX-2).

V klinických farmakologických štúdiách etorikoxib vyvolal dávkovo závislú inhibíciu COX-2 bez inhibície COX-1 v dávkach až do 150 mg denne. Etorikoxib neinhiboval syntézu žalúdočného prostaglandínu a nemal účinok na funkciu trombocytov.

Cyklooxygenáza je zodpovedná za tvorbu prostaglandínov. Boli identifikované dve izoformy, COX-1 a COX-2. COX-2 je izoformou enzýmu, ktorá je indukovaná prozápalovými stimulmi a je postulovaná ako primárne zodpovedná za syntézu prostanoïdných mediátorov bolesti, zápalu a horúčky. COX-2 zohráva úlohu aj pri ovulácii, implantácii a uzávere *ductus arteriosus*, regulácii renálnej funkcie a funkciách centrálného nervového systému (indukcia horúčky, percepčia bolesti a kognitívna funkcia). Môže tiež zohrávať úlohu pri hojení vredov. COX-2 bola identifikovaná v tkanive okolo žalúdočných vredov u človeka, ale jej význam pri hojení vredov nebol stanovený.

## Klinická účinnosť a bezpečnosť

### Účinnosť

U pacientov s osteoartrózou (OA) etorikoxib 60 mg jedenkrát denne významne zlepšil bolesť a hodnotenie stavu ochorenia pacientmi. Tieto prospešné účinky sa pozorovali už na začiatku druhého dňa liečby a pretrvávali počas 52 týždňov. Štúdie s etorikoxibom 30 mg jedenkrát denne preukázali počas 12-týždňového liečebného obdobia lepšiu účinnosť ako placebo (boli použité podobné hodnotenia ako v štúdiách vyššie). V štúdiu na stanovenie dávky preukázal etorikoxib 60 mg počas 6 týždňov liečby vo všetkých 3 primárnych cieľových ukazovateľoch významne väčšie zlepšenie ako etorikoxib 30 mg. Dávka 30 mg sa nehodnotila pri osteoartróze rúk.

U pacientov s reumatoidnou artritídou (RA) etorikoxib v dávke 60 mg a 90 mg jedenkrát denne významne zlepšil bolesť, zápal a mobilitu. V štúdiách hodnotiacich dávky 60 mg a 90 mg, pretrvávali tieto prospešné účinky počas 12-týždňového liečebného obdobia. V štúdiu, kde sa porovnávalo podávanie 60 mg jedenkrát denne a 90 mg jedenkrát denne, boli obe dávky účinnejšie ako placebo. Pokiaľ ide o pacientovo celkové hodnotenie bolesti, bola dávka 90 mg lepšia ako 60 mg (získané pomocou vizuálnej analógovej škály od 0 po 100 mm) s priemerným zlepšením o 2,71 mm (95 % IS: -4,98 mm, -0,45 mm).

U pacientov so záchvatmi akútnej dnavej artritídy etorikoxib 120 mg jedenkrát denne počas osemdňového liečebného obdobia zmiernil stredne silnú až silnú bolesť kĺbov a zápal porovnateľne s indometacínom 50 mg trikrát denne. Zmiernenie bolesti sa pozorovalo už po štyroch hodinách od začiatku liečby.

U pacientov s ankylozujúcou spondylitídou etorikoxib 90 mg jedenkrát denne významne zlepšil bolesť chrbtice, zápal, stuhnutosť a funkčnosť. Klinický prínos etorikoxibu sa pozoroval už na druhý deň po začatí liečby a ostal zachovaný počas 52-týždňového liečebného obdobia. V druhej štúdiu, kde sa porovnávala dávka 60 mg a 90 mg, obe dávky etorikoxibu preukázali podobnú účinnosť ako 1 000 mg naproxénu denne. U pacientov, ktorí mali počas 6 týždňov neadekvátnu odpoveď na dávku 60 mg etorikoxibu, zvýšená denná dávka na 90 mg preukázala zlepšenie v skóre intenzity bolesti chrbta (zistené pomocou vizuálnej analógovej škály od 0 po 100 mm) s priemerným zlepšením o -2,70 mm (95 % IS: -4,88 mm, 0,52 mm) v porovnaní s predošlou liečbou 60 mg dávkou.

V klinickej štúdiu hodnotiacej pooperačnú dentálnu bolesť sa podával etorikoxib 90 mg jedenkrát denne maximálne počas 3 dní. V podskupine pacientov so stredne silnou bolesťou pri vstupe do štúdie preukázal etorikoxib 90 mg podobný analgetický účinok ako ibuprofén 600 mg (16,11 oproti 16,39;  $p = 0,722$ ) a väčší účinok ako paracetamol 600 mg/kodeín 60 mg (11,00;  $p < 0,001$ ) a placebo (6,84;  $p < 0,001$ ), meraný na základe celkovej úľavy od bolesti počas prvých 6 hodín (TOPAR6). Podiel pacientov, ktorí hlásili použitie záchranej liečby počas prvých 24 hodín dávkovania, bol 40,8 % pre etorikoxib 90 mg, 25,5 % pre ibuprofén 600 mg každých 6 hodín a 46,7 % pre paracetamol 600 mg/kodeín 60 mg každých 6 hodín v porovnaní so 76,2 % pre placebo. Medián nástupu účinku (vnímateľná úľava od bolesti) 90 mg etorikoxibu v tejto štúdiu bol 28 minút po podaní dávky.

### Bezpečnosť

#### Medzinárodný dlhotrvajúci program etorikoxibu a diklofenaku pri artritíde („Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) Program“)

Program MEDAL bol prospektívne dizajnovaný program zameraný na kardiovaskulárnu (KV) bezpečnosť, v ktorom sa zlúčili údaje z troch randomizovaných, dvojito zaslepených skúšaní, kontrolovaných aktívnym komparátorom, štúdií MEDAL, EDGE II a EDGE.

Štúdia MEDAL bola štúdia vedená výskytom cieľových KV ukazovateľov u 17 804 pacientov s OA a 5 700 pacientov s RA liečených etorikoxibom 60 mg (OA) alebo 90 mg (OA a RA) alebo diklofenakom 150 mg denne počas obdobia s priemernou dĺžkou trvania 20,3 mesiacov (maximum 42,3 mesiacov, medián 21,3 mesiacov). V tomto skúšaní sa zaznamenávali len závažné nežiaduce účinky a ukončenia liečby z dôvodu akýchkoľvek nežiaducich účinkov.

Štúdie EDGE a EDGE II porovnávali gastrointestinálnu tolerabilitu etorikoxibu oproti diklofenaku. Štúdia EDGE zahŕňala 7 111 pacientov s OA liečených etorikoxibom v dávke 90 mg denne (1,5-násobná dávka odporúčaná pre OA) alebo diklofenakom 150 mg denne počas obdobia s priemernou dĺžkou trvania 9,1 mesiacov (maximum 16,6 mesiacov, medián 11,4 mesiacov). Štúdia EDGE II zahŕňala 4 086 pacientov s RA liečených etorikoxibom 90 mg denne alebo diklofenakom 150 mg denne počas obdobia s priemernou dĺžkou trvania 19,2 mesiacov (maximum 33,1 mesiacov, medián 24 mesiacov).

V zlúčenom programe MEDAL bolo 34 701 pacientov s OA alebo RA liečených počas obdobia s priemernou dĺžkou trvania 17,9 mesiacov (maximum 42,3 mesiacov, medián 16,3 mesiacov), pričom približne 12 800 pacientov dostávalo liečbu dlhšie ako 24 mesiacov. Pri vstupe do programu mali zúčastnení pacienti široké spektrum kardiovaskulárnych a gastrointestinálnych rizikových faktorov. Pacienti s anamnézou nedávneho infarktu myokardu, bypasom koronárnej artérie alebo perkutánnou koronárnou intervenciou v rámci 6 mesiacov pred vstupom do štúdie boli vylúčení. V štúdiách bolo povolené použitie gastroprotektívnych liekov a nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej.

#### Celková bezpečnosť

Medzi etorikoxibom a diklofenakom nebol významný rozdiel vo výskyte kardiovaskulárnych trombotických udalostí. Kardioresné nežiaduce účinky sa častejšie pozorovali pri etorikoxibe ako pri diklofenaku a tento efekt bol závislý od dávky (pozri konkrétne výsledky nižšie). Gastrointestinálne a hepatálne nežiaduce účinky sa významne častejšie pozorovali pri diklofenaku ako pri etorikoxibe. Incidencia nežiaducich účinkov v štúdiách EDGE a EDGE II a nežiaducich účinkov považovaných za závažné alebo vedúcich k ukončeniu liečby v štúdiu MEDAL bola vyššia pri etorikoxibe ako pri diklofenaku.

#### Výsledky kardiovaskulárnej bezpečnosti

Výskyt potvrdených trombotických kardiovaskulárnych závažných nežiaducich účinkov (pozostávajúcich z kardiálnych, cerebrálnych a periférnych cievnych príhod) bol medzi etorikoxibom a diklofenakom porovnateľný a údaje sú zosumarizované v tabuľke nižšie. Vo výskyte trombotických príhod neboli medzi etorikoxibom a diklofenakom žiadne štatisticky významné rozdiely v žiadnej analyzovanej podskupine vrátane kategórií pacientov pokrývajúcich škálu kardiovaskulárneho rizika prítomného pri vstupe do štúdie. Pri oddelenom posudzovaní boli relatívne riziká potvrdených trombotických kardiovaskulárnych závažných nežiaducich účinkov pri etorikoxibe 60 mg alebo 90 mg v porovnaní s diklofenakom 150 mg podobné.

<b>Tabuľka 2: Výskyt potvrdených trombotických KV príhod (zlúčený program MEDAL)</b>			
	<b>etorikoxib (n=16 819) 25 836 pacientorokov</b>	<b>diklofenak (n=16 483) 24 766 pacientorokov</b>	<b>porovnanie medzi liečbami</b>
	<b>Výskyt<sup>†</sup> (95 % IS)</b>	<b>Výskyt<sup>†</sup> (95 % IS)</b>	<b>Relatívne riziko (95 % IS)</b>
<b>Potvrdené trombotické kardiovaskulárne závažné nežiaduce účinky</b>			
podľa protokolu	1,24 (1,11, 1,38)	1,30 (1,17, 1,45)	0,95 (0,81, 1,11)
podľa liečebného zámeru	1,25 (1,14, 1,36)	1,19 (1,08, 1,30)	1,05 (0,93, 1,19)
<b>Potvrdené kardiálne príhody</b>			
podľa protokolu	0,71 (0,61, 0,82)	0,78 (0,68, 0,90)	0,90 (0,74, 1,10)
podľa liečebného zámeru	0,69 (0,61, 0,78)	0,70 (0,62, 0,79)	0,99 (0,84, 1,17)
<b>Potvrdené cerebrálné príhody</b>			
podľa protokolu	0,34 (0,28, 0,42)	0,32 (0,25, 0,40)	1,08 (0,80, 1,46)
podľa liečebného zámeru	0,33 (0,28, 0,39)	0,29 (0,24, 0,35)	1,12 (0,87, 1,44)
<b>Potvrdené periférne cievne príhody</b>			
podľa protokolu	0,20 (0,15, 0,27)	0,22 (0,17, 0,29)	0,92 (0,63, 1,35)
podľa liečebného zámeru	0,24 (0,20, 0,30)	0,23 (0,18, 0,28)	1,08 (0,81, 1,44)

† Príhody na 100 pacientorokov; IS = interval spoľahlivosti  
N = celkový počet pacientov zahrnutých v populácii podľa protokolu.

Podľa protokolu: všetky prípady počas liečby skúmaným liekom alebo do 14 dní po ukončení (vylúčení: pacienti, ktorí užili < 75 % ich skúmaného lieku alebo užili neskúmané NSA > 10 % času).

Podľa liečebného zámeru: všetky potvrdené prípady do konca skúšky (vrátane pacientov, u ktorých mohlo po vysadení skúmaného lieku dôjsť k expozícii neskúmaným intervenciam). Celkový počet pacientov náhodne zaradených do skupiny s etorikoxibom: n=17 412 a do skupiny s diklofenakom: n=17 289.

KV mortalita, ako aj celková mortalita boli medzi liečebnými skupinami s etorikoxibom a diklofenakom podobné.

#### Kardiorenálne príhody

Približne 50 % pacientov zaradených do štúdie MEDAL malo pri vstupe do štúdie v anamnéze hypertenziu. V štúdiu bola incidencia ukončení liečby z dôvodu nežiaducich účinkov súvisiacich s hypertenziou štatisticky signifikantne vyššia pre etorikoxib ako pre diklofenak. Incidencia nežiaducich udalostí kongestívneho srdcového zlyhania (ukončenia liečby a závažné nežiaduce udalosti) sa vyskytla v podobnom pomere pri etorikoxibe 60 mg v porovnaní s diklofenakom 150 mg, ale vo vyššom pomere pri etorikoxibe 90 mg v porovnaní s diklofenakom 150 mg (štatisticky signifikantné pre etorikoxib 90 mg oproti diklofenaku 150 mg v kohorte MEDAL OA). Incidencia nežiaducich udalostí potvrdeného kongestívneho srdcového zlyhania (nežiaduce udalosti, ktoré boli závažné a vyústili do hospitalizácie alebo návštevy na pohotovosti) bola nesignifikantne vyššia pri etorikoxibe ako pri diklofenaku 150 mg a tento efekt bol závislý od dávky. Incidencia ukončení liečby z dôvodu nežiaducich účinkov súvisiacich s edémom bola vyššia pri etorikoxibe ako pri diklofenaku 150 mg a tento efekt bol závislý od dávky (štatisticky signifikantné pre etorikoxib 90 mg, ale nie pre etorikoxib 60 mg).

Kardiorenálne výsledky pre EDGE a EDGE II boli v súlade s výsledkami opísanými v štúdiu MEDAL.

V jednotlivých štúdiách programu MEDAL bola pre etorikoxib (60 mg alebo 90 mg) absolútna incidencia ukončenia liečby v ktorejkoľvek liečebnej skupine do 2,6 % z dôvodu hypertenzie, do 1,9 % z dôvodu edému a do 1,1 % z dôvodu kongestívneho srdcového zlyhania, pričom vyšší výskyt ukončenia sa pozoroval pri etorikoxibe 90 mg ako pri etorikoxibe 60 mg.

#### Výsledky gastrointestinálnej tolerability programu MEDAL

V každej z troch čiastkových štúdií programu MEDAL sa pri etorikoxibe v porovnaní s diklofenakom pozoroval signifikantne nižší výskyt ukončení liečby z dôvodu akejkoľvek klinickej gastrointestinálnej nežiaducej udalosti (napr. dyspepsia, abdominálna bolesť, vred). Výskyt ukončení liečby z dôvodu nežiaducich klinických gastrointestinálnych udalostí na sto pacientorokov počas celého trvania štúdie bol nasledovný: 3,23 pre etorikoxib a 4,96 pre diklofenak v štúdiu MEDAL; 9,12 pre etorikoxib a 12,28 pre diklofenak v štúdiu EDGE a 3,71 pre etorikoxib a 4,81 pre diklofenak v štúdiu EDGE II.

#### Výsledky gastrointestinálnej bezpečnosti programu MEDAL

Celkovo boli príhody v hornom GI trakte definované ako perforácie, vtedy a krvácania. Podskupina všetkých príhod v hornom GI trakte považovaná za komplikovanú zahŕňala perforácie, obštrukcie a komplikované krvácanie, podskupina príhod v hornom GI trakte považovaná za nekomplikovanú zahŕňala nekomplikované krvácanie a nekomplikované vtedy. Pri etorikoxibe sa pozoroval signifikantne nižší výskyt všetkých príhod v hornom GI trakte v porovnaní s diklofenakom. Vo výskyte komplikovaných príhod nebol medzi etorikoxibom a diklofenakom signifikantný rozdiel. Pre podskupinu prípadov krvácania v hornom GI trakte (kombinované komplikované a nekomplikované) nebol medzi etorikoxibom a diklofenakom signifikantný rozdiel. Prínos etorikoxibu pre horný GI trakt nebol v porovnaní s diklofenakom štatisticky signifikantný u pacientov, ktorí súbežne užívali nízke dávky kyseliny acetylsalicylovej (približne 33 % pacientov). Výskyt potvrdených komplikovaných a nekomplikovaných klinických príhod v hornom GI trakte (perforácie, vtedy a krvácania, (PVK)) na sto pacientorokov bol pri etorikoxibe 0,67 (95 % IS: 0,57,

0,77) a pri diklofenaku 0,97 (95 % IS: 0,85, 1,10), čo predstavuje relatívne riziko 0,69 (95 % IS: 0,57, 0,83).

Hodnotil sa výskyt potvrdených príhod v hornom GI trakte u starších pacientov, a najväčšia redukcia sa pozorovala u pacientov vo veku  $\geq 75$  rokov (1,35 [95 % IS: 0,94, 1,87] prípadov na sto pacientorokov pri etorikoxibe oproti 2,78 [95 % IS: 2,14, 3,56] pri diklofenaku).

Výskyt potvrdených klinických príhod v dolnom GI trakte (perforácia, obštrukcia alebo krvácanie (POK) tenkého alebo hrubého čreva) nebol medzi etorikoxibom a diklofenakom signifikantne rozdielny.

#### Výsledky hepatálnej bezpečnosti programu MEDAL

Etorikoxib bol spojený so štatisticky signifikantne nižším výskytom ukončení liečby z dôvodu hepatálnych nežiaducich účinkov ako diklofenak. V zlúčenom programe MEDAL ukončilo liečbu z dôvodu hepatálnych nežiaducich účinkov 0,3 % pacientov liečených etorikoxibom a 2,7 % pacientov liečených diklofenakom. Výskyt na sto patientskych rokov bol pri etorikoxibe 0,22 a pri diklofenaku 1,84 (hodnota p bola pre porovnanie etorikoxibu oproti diklofenaku  $< 0,001$ ). Väčšina hepatálnych nežiaducich účinkov v programe MEDAL však bola nezávažná.

#### Ďalšie údaje o trombotickej kardiovaskulárnej bezpečnosti

V klinických štúdiách, okrem štúdií programu MEDAL, bolo približne 3 100 pacientov liečených etorikoxibom  $\geq 60$  mg denne počas 12 týždňov alebo dlhšie. Medzi pacientmi liečenými etorikoxibom  $\geq 60$  mg, placebom alebo NSA inými ako naproxén nebol vo výskyte potvrdených závažných trombotických kardiovaskulárnych príhod zrejмый rozdiel. Výskyt týchto príhod bol však vyšší u pacientov, ktorí dostávali etorikoxib, oproti tým, ktorí dostávali 500 mg naproxénu dvakrát denne. Rozdiel v antiagregačnej aktivite niektorých NSA inhibujúcich COX-1 a selektívnych inhibítorov COX-2 môže mať klinický význam u pacientov s rizikom tromboembolických príhod. Selektívne inhibitory COX-2 znižujú tvorbu systémového (a preto možno endoteliálneho) prostacyklínu bez ovplyvnenia doštičkového tromboxánu. Klinická dôležitosť týchto pozorovaní nebola stanovená.

#### Ďalšie údaje o gastrointestinálnej bezpečnosti

V dvoch 12-týždňových, dvojito zaslepených, endoskopických štúdiách bola kumulatívna incidencia gastroduodenálnych vredov u pacientov liečených etorikoxibom 120 mg jedenkrát denne signifikantne nižšia ako u pacientov liečených naproxénom 500 mg dvakrát denne alebo ibuprofenom 800 mg trikrát denne. Etorikoxib mal v porovnaní s placebom vyššiu incidencia ulcerácií.

#### Štúdia renálnej funkcie u starších pacientov

Randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia paralelných skupín hodnotila účinok 15-dňovej liečby etorikoxibom (90 mg), celekoxibom (200 mg dvakrát denne), naproxénom (500 mg dvakrát denne) a placebom na urinárnu exkréciu sodíka, krvný tlak a ďalšie parametre renálnych funkcií u 60 až 85-ročných jedincov s diétou s obsahom sodíka 200 mEq/deň. Počas dvoch týždňov liečby mali etorikoxib, celekoxib a naproxén podobné účinky na urinárne vylučovanie sodíka. U všetkých aktívnych komparátorov sa v porovnaní s placebom zistilo zvýšenie systolického krvného tlaku, avšak etorikoxib bol v deň 14 v porovnaní s celekoxibom a naproxénom spojený so štatisticky signifikantným zvýšením krvného tlaku (priemerná zmena systolického krvného tlaku oproti východiskovej hodnote: etorikoxib 7,7 mmHg, celekoxib 2,4 mmHg, naproxén 3,6 mmHg).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

Po perorálnom podaní sa etorikoxib dobre vstrebáva. Absolútna biologická dostupnosť je približne 100 %. Pri podávaní 120 mg jedenkrát denne až do dosiahnutia rovnovážnych hladín sa maximálna plazmatická koncentrácia (geometrický priemer  $C_{max}=3,6$   $\mu\text{g/ml}$ ) dosiahla približne za 1 hodinu ( $T_{max}$ ) po podaní nalačno dospelým jedincom. Geometrický priemer plochy pod krivkou ( $AUC_{0-24 \text{ hod}}$ ) bol 37,8  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ . Farmakokinetika etorikoxibu je v rámci klinického dávkového rozpätia lineárna.

Podanie 120 mg dávky etorikoxibu s jedlom (jedlo s vysokým obsahom tuku) nemalo účinkov na rozsah absorpcie. Rýchlosť absorpcie bola ovplyvnená, došlo k 36 % zníženiu  $C_{max}$  a zvýšeniu  $T_{max}$  o 2 hodiny. Tieto údaje sa nepovažujú za klinicky významné. V klinických skúšaníach bol etorikoxib podávaný bez ohľadu na stravu.

### Distribúcia

Približne 92 % etorikoxibu sa pri koncentráciách 0,05 až 5 µg/ml viaže na bielkoviny ľudskej plazmy. Distribučný objem v rovnovážnom stave ( $V_{dss}$ ) bol u ľudí približne 120 l. Etorikoxib prechádza placentou u potkanov a králikov a hematoencefalickou bariérou u potkanov.

### Biotransformácia

Etorikoxib sa rozsiahle metabolizuje a < 1 % dávky sa vylúči močom v nezmenenej forme. Hlavná metabolická cesta tvorby 6'-hydroxymetyl derivátu je katalyzovaná enzýmami CYP. Zdá sa, že na metabolizme etorikoxibu *in vivo* sa podieľa CYP3A4. Štúdie *in vitro* naznačujú, že CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 a CYP2C19 môžu tiež katalyzovať hlavnú metabolickú dráhu, ale ich kvantitatívne úlohy sa *in vivo* nesledovali.

U človeka sa identifikovalo päť metabolitov. Hlavný metabolit je 6'-karboxyderivát etorikoxibu, ktorý vzniká ďalšou oxidáciou 6'-hydroxymetyl derivátu. Tieto hlavné metabolity nevykazujú žiadnu merateľnú aktivitu alebo sú len slabé účinné ako inhibítory COX-2. Žiaden z týchto metabolitov neinhibuje COX-1.

### Eliminácia

Po podaní jednorazovej intravenózne dávky 25 mg rádioaktívne značeného etorikoxibu zdravým jedincami sa 70 % rádioaktivity vylúčilo do moču a 20 % do stolice, predovšetkým vo forme metabolitov. Menej ako 2 % sa vylúčilo v nezmenenej forme.

Eliminácia etorikoxibu prebieha takmer výlučne cez metabolizmus, po ktorom nasleduje vylúčenie obličkami. Rovnovážne koncentrácie etorikoxibu po podaní dávky 120 mg jedenkrát denne sa dosiahnu počas 7 dní, s pomerom kumulácie približne 2, čo zodpovedá polčasu kumulácie približne 22 hodín. Plazmatický klírens po 25-mg intravenózne dávke sa odhaduje na približne 50 ml/min.

### Osobitné skupiny

Staršie osoby: Farmakokinetika u starších ľudí (65 rokov a viac) je podobná ako u mladých.

Pohlavie: Farmakokinetika etorikoxibu je podobná u mužov a u žien.

Porucha funkcie pečene: Pacienti s miernou hepatálnou dysfunkciou (Childovo-Pughovo skóre 5 - 6), ktorým sa podával etorikoxib 60 mg jedenkrát denne, mali približne o 16 % vyššiu priemernú AUC v porovnaní so zdravými jedincami pri tom istom dávkovacom režime. Pacienti so stredne závažnou hepatálnou dysfunkciou (Childovo-Pughovo skóre 7 - 9), ktorým sa podával etorikoxib 60 mg **každý druhý deň**, mali priemernú AUC podobnú ako zdraví jedinci, ktorým sa podával etorikoxib 60 mg jedenkrát denne; etorikoxib 30 mg jedenkrát denne sa v tejto populácii nehodnotil. Nie sú k dispozícii žiadne klinické alebo farmakokinetické údaje u pacientov so závažnou hepatálnou dysfunkciou (Childovo-Pughovo skóre  $\geq 10$ ) (pozri časti 4.2 a 4.3).

Porucha funkcie obličiek: Farmakokinetika jednorazovej dávky etorikoxibu 120 mg sa u pacientov so stredne závažnou až závažnou renálnou insuficienciou a pacientov s terminálnym štádiom renálneho zlyhania na hemodialýze významne nelíšila od farmakokinetiky u zdravých jedincov. Hemodialýza prispieva k eliminácii iba zanedbateľne (dialyzačný klírens približne 50 ml/min) (pozri časti 4.3 a 4.4).

Pediatrickí pacienti: U pediatrických pacientov (< 12 rokov) nebola farmakokinetika etorikoxibu sledovaná.

Vo farmakokinetickej štúdiu u dospievajúcich (vo veku 12 až 17 rokov, n=16) bola farmakokinetika etorikoxibu 60 mg podávaného jedenkrát denne dospievajúcim s hmotnosťou 40 až 60 kg a etorikoxibu 90 mg podávaného jedenkrát denne dospievajúcim s hmotnosťou > 60 kg podobná farmakokinetike dospelých, ktorí dostávali etorikoxib 90 mg jedenkrát denne. Bezpečnosť a účinnosť etorikoxibu u pediatrických pacientov nebola stanovená (pozri časť 4.2).

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V predklinických štúdiách sa preukázalo, že etorikoxib nie je genotoxický. Etorikoxib nebol karcinogénny u myší. U potkanov sa po približne dvojročnom dennom podávaní > 2-násobku dennej ľudskej dávky [90 mg] na základe systémovej expozície vyvinul hepatocelulárny adenóm a folikulárny adenóm štítnej žľazy. Hepatocelulárny adenóm a folikulárny adenóm štítnej žľazy, ktoré sa zistili u potkanov, sú považované za dôsledok druho špecifických mechanizmov indukcie hepatálnych enzýmov CYP. Nezistilo sa, že by etorikoxib vyvolal indukciu hepatálnych enzýmov CYP3A u ľudí.

U potkanov sa gastrointestinálna toxicita etorikoxibu zvýšila v závislosti od dávky a času expozície. V 14-týždňovej štúdiu toxicity spôsobil etorikoxib gastrointestinálne ulcerácie pri expozícii vyšším dávkam, ako je ľudská terapeutická dávka. V 53- a 106-týždňových štúdiách toxicity sa zistili gastrointestinálne ulcerácie aj pri expozíciách dávkam porovnateľným ľudským terapeutickým dávkam. Pri vysokých expozíciách boli pozorované renálne a gastrointestinálne abnormality u psov.

V štúdiách reprodukčnej toxicity robených na potkanoch etorikoxib pri 15 mg/kg/deň (predstavuje približne 1,5-násobok dennej ľudskej dávky [90 mg] na základe systémovej expozície) nebol teratogénny. U králikov sa pozoroval s liečbou súvisiaci nárast kardiovaskulárnych malformácií pri expozičných hladinách nižších ako klinická expozícia pri dennej dávke u ľudí (90 mg). Neboli však pozorované žiadne vonkajšie alebo skeletálne fetálne malformácie súvisiace s liečbou. U potkanov a králikov bolo od dávky závislé zvýšenie postimplantačných strát pri expozíciách vyšších alebo rovných 1,5-násobku expozície u ľudí (pozri časti 4.3 a 4.6).

Etorikoxib sa vylučuje do mlieka dojčiacich potkanov v koncentráciách, ktoré sú približne dvojnásobkom koncentrácií v plazme. Keď sa etorikoxib podával počas dojčenia, po expozícii mláďat mlieku sa pozoroval pokles hmotnosti mláďat.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

*Jadro tablety:*

mikrokryštalická celulóza  
hydrogenfosforečnan vápenatý  
sodná soľ kroskarmelózy  
stearyl-fumarát sodný  
koloidný oxid kremičitý bezvodý

*Filmový obal tablety:*

polyvinylalkohol  
oxid titaničitý (E171)  
markogol 3 000  
mastenec  
Roticox 60 mg tablety obsahujú tiež žltý oxid železitý (E172).  
Roticox 90 mg a 120 mg tablety obsahujú tiež červený oxid železitý (E172).

### 6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.



### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

#### Roticox 30 mg filmom obalené tablety

Blister (OPA/Al/PVC, Alu fólia): 7, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 98 alebo 100 filmom obalených tabliet v škatuľke.

#### Roticox 60 mg filmom obalené tablety

Blister (OPA/Al/PVC, Alu fólia): 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98 alebo 100 filmom obalených tabliet v škatuľke.

#### Roticox 90 mg filmom obalené tablety

Blister (OPA/Al/PVC, Alu fólia): 5, 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98 alebo 100 filmom obalených tabliet v škatuľke.

#### Roticox 120 mg filmom obalené tablety

Blister (OPA/Al/PVC, Alu fólia): 5, 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98 alebo 100 filmom obalených tabliet v škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Roticox 30 mg: 29/0456/16-S

Roticox 60 mg: 29/0457/16-S

Roticox 90 mg: 29/0458/16-S

Roticox 120 mg: 29/0459/16-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 24. október 2016

Dátum posledného predĺženia registrácie: 29. január 2022

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

01/2024

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv ([www.sukl.sk](http://www.sukl.sk)).