

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Etidylan, 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Etidylan, 90 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Etidylan, 120 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 60 mg etorikoksiibi.
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 90 mg etorikoksiibi.
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 120 mg etorikoksiibi.
INN: *etoricoxibum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

60 mg tabletid: tumerohelised õunakujulised kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „60“ ja teine külg on sile, mõõtmetega 7,1 x 7,3 mm ± 7,5%.

90 mg tabletid: valged õunakujulised kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „90“ ja teine külg on sile, mõõtmetega 8,1 x 8,3 mm ± 7,5%.

120 mg tabletid: kahvatuohelised õunakujulised kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „120“ ja teine külg on sile, mõõtmetega 8,9 x 9,2 mm ± 7,5%.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Osteoartroosi, reumatoidartriidi, anküloseeriva spondüliidi ning ägeda podagrahooga seotud valu ja põletikunähtude sümptomaatiline ravi täiskasvanutel ja noorukitel alates 16 aasta vanusest.

Kirurgilisest hambaravist tingitud mööduka valu lühiajaline ravi täiskasvanutel ja noorukitel alates 16 aasta vanusest.

Selektiivse COX-2 inhibiitori väljakirjutamise otsus peab põhinema patsiendi üldiste riskide hindamisel (vt lõigud 4.3, 4.4).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Etidylan ei sobi mõne järgnevalt kirjeldatud annuse manustamiseks. Nimetatud annuste manustamiseks peab kasutama teisi etorikoksiibi sisaldavaid ravimpreparaate.

Annustamine

Etorikoksiibist tingitud kardiovaskulaarsed riskid võivad suureneda kõrgema annuse ja pikema ravi korral, seetõttu tuleb kasutada lühimat võimalikku ravikestust ja madalaimat efektiivset ööpäevast annust. Regulaarselt tuleb hinnata patsiendi sümptomaatilise ravi vajadust ja ravivastust, eriti osteoartroosiga patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.8 ja 5.1).

Osteoartroos

Soovitatav annus on 30 mg üks kord ööpäevas. Mõnel patsiendil, kellel haigusnähud on ebapiisavalt leevenenud, võib tugevama toime tagada annuse suurendamine kuni 60 mg ööpäevas. Kui ravitoime ei suurene, tuleb kaaluda teisi ravivõimalusi.

Reumatoidartriit

Soovitatav annus on 60 mg üks kord ööpäevas. Mõnel patsiendil, kellel haigusnähud on ebapiisavalt leevenenud, võib tugevama toime tagada annuse suurendamine kuni 90 mg ööpäevas. Patsiendi kliinilisel stabiliseerumisel võib olla kohane annuse langetamine kuni 60 mg ööpäevas. Kui ravitoime ei suurene, tuleb kaaluda teisi ravivõimalusi.

Anküloseeriv spondüliit

Soovitatav annus on 60 mg üks kord ööpäevas. Mõnel patsiendil, kellel haigusnähud ebapiisavalt leevenenud, võib tugevama toime tagada annuse suurendamine kuni 90 mg ööpäevas. Kliiniliselt stabiliseeritud patsiendil võib olla kohane annuse langetamine kuni 60 mg ööpäevas. Kui ravitoime ei suurene, tuleb kaaluda teisi ravivõimalusi.

Ägeda valuga seisundid

Ägeda valuga seisundite korral tuleb etorikoksiibi kasutada ainult ägeda valu perioodil.

Äge podagrahoog

Soovitatav annus on 120 mg üks kord ööpäevas. Ägeda podagrahoo kliinilistes uuringutes manustati etorikoksiibi 8 päeva.

Kirurgilise hambaravi järgne valu

Soovitatav annus on 90 mg üks kord ööpäevas, piirdudes maksimaalselt 3 päevaga. Mõni patsient võib vajada lisaks Etidylan'i manustamisele täiendavat operatsioonijärgset valutustamist 3-päevasel raviperioodil.

Soovitatust suuremate annuste kasutamine ei ole ühelgi näidustusel näidanud täiendavat toimet või seda ei ole uuritud. Seetõttu:

- osteoartroosi raviks ei tohi ületada ööpäevast annust 60 mg;
- reumatoidartriidi ja anküloseeriva spondüliidi raviks ei tohi ületada ööpäevast annust 90 mg;
- ägeda podagrahoo raviks ei tohi ületada ööpäevast annust 120 mg, maksimaalne ravi kestus on 8 päeva;
- kirurgilise hambaravi järgse valu raviks ei tohi ületada ööpäevast annust 90 mg, maksimaalne ravi kestus on 3 päeva.

Patsientide erirühmad

Eakad

Eakatel ei ole vaja annust kohaldada. Eakate puhul tuleb olla ettevaatlik, nagu ka teiste ravimite kasutamisel (vt lõik 4.4).

Maksakahjustusega patsiendid

Maksatalituse kerge häirega (Child-Pugh skoor 5...6) patsientidel ei tohi, vaatamata näidustusele, ületada annust 60 mg üks kord ööpäevas. Maksatalituse mõõduka häirega (Child-Pugh skoor 7...9) patsientidel ei tohi, vaatamata näidustusele, ületada annust 30 mg üks kord ööpäevas.

Kliiniline kogemus on piiratud, eriti maksatalituse mõõduka häirega patsientidel, ja soovitatav on ettevaatus. Maksatalituse raske häirega (Child-Pugh skoor ≥ 10) patsientidega kliiniline kogemus puudub, seetõttu on ravimi kasutamine nendel patsientidel vastunäidustatud (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

Neerukahjustusega patsiendid

Annuse kohaldamine ei ole vajalik patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on ≥ 30 ml/min (vt lõik 5.2). Etorikoksiibi manustamine on vastunäidustatud patsientidele, kelle kreatiniini kliirens on < 30 ml/min (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Lapsed

Etorikoksiib on vastunäidustatud lastele ja noorukitele vanuses kuni 16 aastat (vt lõik 4.3).

Manustamisviis

Etidylan'i manustatakse suukaudselt ja seda võib võtta toiduga või ilma. Ravimi toime võib saabuda kiiremini, kui Etidylan'i manustatakse ilma toiduta. Sümptomite kiire leevendamise vajadusel võib seda arvesse võtta.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.
- Aktiivne peptiline haavand või aktiivne gastrointestinaalne veritsus.
- Patsiendid, kellel tekivad bronhospasm, äge riniit, ninapolüübid, angioneurootiline ödeem, urtikaaria või allergilist tüüpi reaktsioonid pärast atsetüülsalitsüülhappe või mittesteroidsete põletikuvastaste ainete, sh COX-2 (tsüklooksügenaas-2) inhibiitorite manustamist.
- Rasedus ja imetamine (vt lõigud 4.6 ja 5.3).
- Maksatalituse raske häire (seerumi albumiin < 25 g/l või Child-Pugh skoor ≥ 10).
- Kreatiniini kliirens arvestuslikult < 30 ml/min.
- Lapsed ja noorukid vanuses kuni 16 aastat.
- Põletikuline soolehaigus.
- Kongestiivne südamepuudulikkus (NYHA II-IV).
- Patsiendid, kellel ei ole hüpertensioon adekvaatselt ravitud ja vererõhk on püsivalt üle 140/90 mmHg.
- Südame isheemiatõbi, perifeersete arterite haigus ja/või tserebrovaskulaarne haigus.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Toimed seedetraktile

Etorikoksiibiga ravitud patsientidel on tekkinud seedetrakti ülaosa tüsistusi (perforatsioonid, haavandid või veritsused), millest mõned on lõppenud surmaga.

Ettevaatusega tuleb ravida patsiente, kellel on suurim oht mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA) kasutamisel seedetrakti tüsistuste tekkeks: eakad, samaaegselt mõnda teist MSPVA-d või atsetüülsalitsüülhapet kasutavad patsiendid või eelneva seedetrakti haigusega, nt haavandi või veritsusega, patsiendid.

Seedetrakti kõrvaltoimete (seedetrakti haavandumine või teised seedetrakti tüsistused) tekke risk suureneb etorikoksiibi kooskasutamisel atsetüülsalitsüülhappega veelgi (iseegi väikeste annuste manustamisel). Pikaajalistes kliinilistes uuringutes ei ole tõestatud olulist erinevust seedetrakti ohutuses selektiivsete COX-2 inhibiitorite ja atsetüülsalitsüülhappe *versus* MSPVA ja atsetüülsalitsüülhappe kooskasutamise vahel (vt lõik 5.1).

Toimed südameveresoontkonnale

Kliinilised uuringud viitavad, et COX-2 selektiivsete inhibiitorite ravimrühm võib olla seotud tromboosjuhtude (eriti müokardi infarkti ja insuldi) riskiga võrreldes platseebo ja mõne MSPVA-ga. Etorikoksiibist tingitud kardiovaskulaarsed riskid võivad suureneda kõrgema annuse ja pikema ravi korral, seetõttu tuleb kasutada lühimat võimalikku ravikestust ja madalaimat efektiivset ööpäevast annust. Regulaarselt tuleb hinnata patsiendi sümptomaatilise ravi vajadust ja ravivastust, eriti osteoartrroosiga patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.8 ja 5.1).

Kardiovaskulaarsete kõrvalnähtude oluliste riskifaktoritega (k.a hüpertensioon, hüperlipideemia, diabeet, suitsetamine) patsiente tohib etorikoksiibiga ravida ainult pärast hoolikat kaalutlemist (vt lõik 5.1).

COX-2 selektiivsed inhibiitorid ei asenda kardiovaskulaarse trombemboolilise haiguse profülaktikaks kasutatavat atsetüülsalitsüülhapet, sest neil puudub toime trombotsüütidele. Seetõttu ei tohi antitrombootilist ravi katkestada (vt eespool lõike ning lõigud 4.5 ja 5.1).

Toimed neerudele

Renaalsetel prostaglandiinidel võib olla neeruperfusiooni säilitamisel kompensatoorne roll. Etorikoksiibi manustamine võib seetõttu neeruperfusiooni häirete korral põhjustada prostaglandiinide moodustumise vähenemist ja sekundaarselt halvendada neerude verevarustust ning talitust. Selle suurim tekkerisk on patsientidel, kellel eelnevalt on märkimisväärselt kahjustunud neerutalitus, dekompenseeritud südamepuudulikkus või maksatsirroos. Neil patsientidel tuleb kaaluda ravi ajal neerutalituse jälgimist.

Vedelikupeetus, tursed ja hüpertensioon

Etorikoksiibi manustavatel patsientidel on täheldatud vedelikupeetust, turseid ja hüpertensiooni, nagu ka teiste prostaglandiini sünteesi inhibeerivate ravimite puhul. Kõiki mittesteroidseid põletikuvastaseid aineid (MSPVA-d), k.a etorikoksiibi võib seostada esmase või korduva kongestiivse südamepuudulikkuse tekkega. Teavet etorikoksiibi annusega seotud toime kohta vt lõigust 5.1. Tähelepanelik peab olema patsientide ravimisel, kellel on anamneesis südamepuudulikkus, vasaku vatsakese düsfunktsioon või hüpertensioon ja nende patsientide puhul, kellel on mis tahes põhjusel eelnev turse. Kui neil patsientidel esineb kliinilisi tõendeid seisundi halvenemisest, tuleb rakendada kohaseid meetmeid, sh kaaluda etorikoksiibi manustamise lõpetamist.

Etorikoksiibi võib seostada võrreldes teiste MSPVA-de ja selektiivsete COX-2 inhibiitoritega sagedasema ja raskema hüpertensiooni tekkega, eriti suurte annuste kasutamisel. Hüpertensioon peab olema adekvaatselt ravitud enne etorikoksiibiga ravi alustamist (vt lõik 4.3) ja ravi ajal tuleb pöörata erilist tähelepanu vererõhu jälgimisele. Vererõhku tuleb jälgida kahe nädala jooksul pärast ravi alustamist ja seejärel perioodiliselt. Kui vererõhk märkimisväärselt tõuseb, tuleb kaaluda teist ravi.

Toimed maksale

Kliinilistes uuringutes teatati ligikaudu 1% patsientidest, keda raviti 30 mg, 60 mg ja 90 mg etorikoksiibiga ööpäevasalaniini aminotransferaasi (ALAT) ja/või aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse suurenemisest (ligikaudu kolm või enam korda normväärtuse ülempiirist).

Maksatalituse näitajaid tuleb jälgida kõigil patsientidel, kellel on maksa talitushäire sümptomid või nähud või kellel on ilmnenu kõrvalkaldeid maksatalituse uuringutes. Maksapuudulikkuse sümptomite ilmnemisel või maksatalituse uuringutulemuste normist püsivalt kõrvalekaldumisel (ületavad kolm korda normväärtuse ülempiiri) tuleb etorikoksiibi manustamine lõpetada.

Üldine

Kui ravi ajal halveneb patsientidel mõne ülalkirjeldatud organi talitus, siis tuleb rakendada kohaseid meetmeid ja kaaluda etorikoksiibiga ravi lõpetamist. Etorikoksiibi kasutamine eakatel ja neeru-, maksa- või südamealuse häirega patsientidel vajab sobivat meditsiinilist jälgimist.

Dehüdratsiooniga patsiendil peab etorikoksiibiga ravi alustamisel olema ettevaatlik. Soovitav on patsient rehidreerida enne etorikoksiibiga ravi alustamist.

Turuletulekujärgselt on seoses MSPVA-de ja mõne selektiivse COX-2 inhibiitori kasutamisega väga harva teatatud rasketest nahareaktsioonidest, millest mõned lõppesid surmaga, k.a eksfoliatiivne dermatiit, Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs (vt lõik 4.8). Patsientidel näib nende reaktsioonide tekkerisk olevat kõige suurem ravikuuri alguses, ilmnedes enamikul juhtudest esimesel ravikuul. Etorikoksiibi manustavatel patsientidel on teatatud tõsisest ülitundlikkusreaktsioonidest (nt anafülaksia ja angioödeem, vt lõik 4.8). Mõnda selektiivset COX-2 inhibiitorit on seostatud nahareaktsioonide riski suurenemises patsientidel, kellel on anamneesis

allergia mõne ravimi suhtes. Etorikoksiibi manustamine tuleb lõpetada esimese nahalööbe, limaskestahajustuse või mis tahes muu ülitundlikkusnähu ilmnemisel.

Etorikoksiib võib varjata palavikku ja teisi põletikunähte.

Etorikoksiibi tuleb kasutada ettevaatusega koos varfariini või teiste suukaudsete antikoagulantidega (vt lõik 4.5).

Etorikoksiibi, nagu ka mis tahes tsüklooksügenaasi ja prostaglandiini sünteesi inhibeerivaid ravimeid, ei soovitata kasutada rasedust planeerivatel naistel (vt lõigud 4.6, 5.1 ja 5.3).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakodünaamilised koostoimed

Suukaudsed antikoagulandid: pikaajalisel ravil varfariiniga stabiliseerunud patsientidel suurenes 120 mg etorikoksiibi manustamisel protrombiini aja INR (*international normalized ratio*) ligikaudu 13%. Suukaudseid antikoagulante manustavatel patsientidel tuleb seetõttu protrombiini aja INR-i hoolikalt jälgida, eriti etorikoksiibiga ravi alustamise esimestel päevadel või etorikoksiibi annuse muutmisel (vt lõik 4.4).

Diureetikumid, AKE inhibiitorid ja angiotensiin II antagonistid: MSPVA-d võivad vähendada diureetikumide ja teiste antihüpertensiivsete ravimite toimet. Mõnel kahjustunud neerutalitusega patsiendil (nt dehüdreeritud patsiendid või kahjustunud neerutalitusega eakad patsiendid) võib AKE inhibiitori või angiotensiin II antagonisti ja tsüklooksügenaasi pärssivate ravimite koosmanustamine põhjustada neerutalituse edasise halvenemise, k.a võimalik äge neerupuudulikkus, mis on tavaliselt pöörduv. Etorikoksiibi koosmanustamisel AKE inhibiitorite või angiotensiin II antagonistidega tuleb nende koostoimetega arvestada. Seetõttu tuleb sellist kombinatsiooni manustada ettevaatusega, eriti eakatele. Patsiendid peavad olema adekvaatselt hüdreeritud ja tuleb kaaluda neerutalituse jälgimist pärast kaasuva raviga alustamist ja perioodiliselt edaspidi.

Atsetüülsalitsüülhape: uuringus tervete isikutega puudus etorikoksiibil 120 mg üks kord ööpäevas püsikontsentratsiooni tingimustes mõju atsetüülsalitsüülhappe (81 mg üks kord ööpäevas) tromboosivastasele toimele. Etorikoksiibi võib manustada samaaegselt atsetüülsalitsüülhappe kardiovaskulaarseks profülaktikaks kasutatavate annustega (väikeses annuses atsetüülsalitsüülhappe). Väikeses annuses atsetüülsalitsüülhappe ja etorikoksiibi koosmanustamisel võib seedetrakti haavandite või teiste tüsistuste esinemissagedus olla siiski suurem kui ainult etorikoksiibi manustades. Etorikoksiibi ei soovitata manustada koos kardiovaskulaarseks profülaktikaks kasutatavatest annustest suuremate atsetüülsalitsüülhappe annustega või teiste MSPVA-ga (vt lõigud 5.1 ja 4.4).

Tsüklosporiin ja takroliimus: ehkki etorikoksiibiga koostoimet ei ole uuritud, võib tsüklosporiini või takroliimuse koosmanustamine mis tahes MSPVA-ga suurendada tsüklosporiini või takroliimuse nefrotoksilist toimet. Etorikoksiibi manustamisel koos kummagi nimetatud ravimiga tuleb jälgida neerutalitust.

Farmakokineetilised koostoimed

Etorikoksiibi toime teiste ravimite farmakokineetikale

Liitium. MSPVA-d vähendavad liitiumi eritumist neerude kaudu ja suurendavad seetõttu liitiumi plasmakontsentratsiooni. Vajadusel tuleb hoolikalt jälgida vere liitiumisisaldust ja kohandada liitiumi annust kombineeritud ravi ajal või MSPVA-ga ravi lõpetamisel.

Metotreksaat. Etorikoksiibi 60 mg, 90 mg või 120 mg toimet hinnati kahes uuringus, kus seda manustati üks kord ööpäevas seitsme päeva jooksul patsientidele, kes said reumatoidartriidi raviks üks kord nädalas metotreksaati annustes 7,5...20 mg. Etorikoksiibi 60 ja 90 mg-l puudus toime metotreksaadi plasmakontsentratsioonile või renaalsele kliirensile. Ühes uuringus puudus etorikoksiibi

120 mg toime metotreksaadi plasmakontsentratsioonile või renaalsele kliirensile, kuid teises uuringus suurenes etorikoksiibi 120 mg kasutamisel metotreksaadi plasmakontsentratsioon keskmiselt 28%, samas vähenes metotreksaadi renaalne kliirens 13%. Etorikoksiibi ja metotreksaadi koosmanustamisel tuleb patsiente adekvaatselt jälgida metotreksaadiga seotud toksilisuse suhtes.

Suukaudsed rasestumisvastased vahendid. 60 mg etorikoksiibi manustamine 21 päeva jooksul samaaegselt suukaudse rasestumisvastase vahendiga, mis sisaldas 35 mikrogrammi etüüülöstradiooli ja 0,5...1 mg noretindroni, suurendas etüüülöstradiooli püsikontsentratsiooni AUC_{0-24h} 37%. Etorikoksiibi 120 mg manustamisel 21 päeva jooksul koos sama suukaudse rasestumisvastase tabletiga, kas koos või 12-tunnise vahega, suurendas etüüülöstradiooli püsikontsentratsiooni AUC_{0-24h} 50...60%. Sobiva suukaudse kontratseptiivi valimisel etorikoksiibiga ravi ajal tuleb arvestada sellise etüüülöstradiooli kontsentratsiooni suurenemisega. Etüüülöstradiooli kontsentratsiooni suurenemine võib kaasa tuua suukaudsete rasestumisvastaste vahenditega seotud kõrvaltoimete (nt venoosne trombemboolia riskirühma naistel) esinemissageduse suurenemise.

Hormoonasendusravi. 120 mg etorikoksiibi manustamisel 28 päeva jooksul koos hormoonasendusraviga, mis koosnes konjugeeritud östrogeenidest (0,625 mg PREMARIN), suurendas püsikontsentratsiooni AUC_{0-24h} konjugeerimata östroonil (41%), ekviliinil (76%) ja 17-beeta-östradioolil (22%). Etorikoksiibi kroonilise ravi soovitatud annuste (30 mg, 60 mg ja 90 mg) mõju ei ole uuritud. 120 mg etorikoksiibi mõju (AUC_{0-24h}) nendele PREMARIN'i östrogeensetele komponentidele oli enam kui poole väiksem juhul, kui PREMARIN'i manustati monoteeraapiana ja annust suurendati 0,625 mg-lt 1,25 mg-ni. Nende suurenemiste kliiniline tähtsus on teadmata ning PREMARIN'i suuremaid annuseid ei uuritud etorikoksiibiga koosmanustamisel. Nende östrogeensete kontsentratsioonide suurenemist tuleb arvestada, kui valitakse menopausijärgset hormoonravi kasutamiseks koos etorikoksiibiga, sest östrogeeni mõju suurenemine võib suurendada hormoonasendusraviga seonduvate kõrvaltoimete tekkeriski.

Prednisoon/ prednisoloon. Ravimite koostoimeuuringutes puudus etorikoksiibil kliiniliselt oluline toime prednisooni/ prednisolooni farmakokineetikale.

Digoksiin. 120 mg etorikoksiibi manustamine üks kord ööpäevas tervetele vabatahtlikele 10 päeva jooksul ei muutnud püsikontsentratsiooni tingimustes digoksiini kontsentratsioonikõvera alust pindala (AUC_{0-24h}) ega eritumist neerude kaudu. Täheledata digoksiini maksimaalse plasmakontsentratsiooni suurenemist (ligikaudu 33%). See tõus ei ole enamiku patsientide puhul üldiselt oluline. Etorikoksiibi ja digoksiini samaaegselt kasutavate patsientide puhul, kellel on kõrgenenud risk digoksiinimürgistuse tekkeks tuleb seda siiski arvesse võtta.

Etorikoksiibi toime sulfotransferaaside poolt metaboliseeritavatele ravimitele

Etorikoksiib on inimese sulfotransferaaside (eriti SULT1E1) aktiivsuse inhibiitor ning on näidatud, et see suurendab etüüülöstradiooli kontsentratsiooni seerumis. Kuna teadmised sulfotransferaaside toime kohta on hetkel piiratud ning nende kliinilist tähtsust paljude ravimite puhul veel uuritakse, peaks ettevaatlik olema etorikoksiibi koosmanustamisel peamiselt inimese sulfotransferaaside poolt metaboliseeritavate ravimitega (nt suukaudne salbutamool ja minoksidiil).

Etorikoksiibi toime CYP isoensüümide poolt metaboliseeritavatele ravimitele

In vitro uuringute põhjal ei ole oodata tsütokroom P450 (CYP) isoensüümide 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 või 3A4 pärssimist etorikoksiibi toimet. Tervetel isikutel teostatud uuringus ei muutnud 120 mg etorikoksiibi manustamine ööpäevas maksa CYP3A4 aktiivsust, mida hinnati erütromütsiini hingamistesti põhjal.

Teiste ravimite toime etorikoksiibi farmakokineetikale

Etorikoksiibi metabolism sõltub CYP ensüümidest. CYP3A4 soodustab etorikoksiibi metabolismi *in vivo*. *In vitro* uuringud näitavad, et CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 ja CYP2C19 võivad samuti katalüüsida põhilist metaboolset teed, kuid nende kvantitatiivset rolli ei ole *in vivo* uuritud.

Ketokonasool. CYP3A4 tugeval inhibiitoril, ketokonasoolil, mida manustati tervetele vabatahtlikele annuses 400 mg üks kord ööpäevas 11 päeva jooksul, ei olnud kliiniliselt olulist toimet 60 mg etorikoksiibi ühekordse annuse farmakokineetikale (AUC suurenes 43%).

Vorikonasool ja mikonasool. Etorikoksiibi koosmanustamine kas suukaudse vorikonasooliga või paikselts manustatava mikonasooli suugeeliga, tugevate CYP3A4 inhibiitoritega, põhjustas etorikoksiibi mõju vähest tugevnemist, aga seda ei peeta avaldatud andmete põhjal kliiniliselt oluliseks.

Rifampitsiin. Etorikoksiibi manustamisel koos rifampitsiiniga, mis on CYP ensüümide tugev indutseerija, vähenes etorikoksiibi plasmakontsentratsioon 65%. Selle koostoime tulemusel võivad etorikoksiibi ja rifampitsiini samaaegsel kasutamisel haiguse sümptomid taasavaldueda. Kuigi need andmed võivad tähendada etorikoksiibi annuse suurendamise vajadust, ei ole etorikoksiibi iga näidustuse puhul uuritud soovitatust suuremate annuste manustamist koos rifampitsiiniga, mistõttu seda ei soovitata (vt lõik 4.2).

Antatsiidid ei mõjuta etorikoksiibi farmakokineetikat kliiniliselt olulisel määral.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Etorikoksiibi kasutamise kohta raseduse ajal kliinilised andmed puuduvad. Loomuuringutes on ilmnenud reproduktiivtoksilisus (vt lõik 5.3). Oht inimese rasedusele ei ole teada. Etorikoksiib, nagu ka teised prostaglandiini sünteesi inhibeervivad ravimid, võib põhjustada emaka inertsust ja arterioosjuha enneaegset sulgumist raseduse viimasel trimestril. Etorikoksiibi manustamine raseduse ajal on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Kui naine ravi ajal rasestub, tuleb ravi etorikoksiibiga lõpetada.

Imetamine

Ei ole teada, kas etorikoksiibi eritub inimese rinnapiima. Etorikoksiib eritub lakteerivatel rottidel piima. Etorikoksiibi manustavad naised ei tohi imetada (vt lõigud 4.3 ja 5.3).

Fertiilsus

Etorikoksiibi, nagu ka teisi COX-2 inhibeervivaid ravimeid, ei soovitata kasutada rasedust planeerivatel naistel.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Patsiendid, kellel esineb etorikoksiibi manustamise ajal pearinglust, peapööritust või unisust, peaks hoiduma auto juhtimisest või masinate käsitlemisest.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kliinilistes uuringutes on hinnatud etorikoksiibi ohutust 9295 inimesel, k.a 6757 osteoartroosi, reumatoidartriidi, kroonilise alaseljavalu või anküloseeriva spondüliidiga patsiendil (ligikaudu 600 osteoartroosi või reumatoidartriidiga patsienti sai ravi ühe aasta jooksul või kauem).

Kliinilistes uuringutes oli kõrvaltoimete profiil sarnane osteoartroosi või reumatoidartriidiga patsientidel, keda raviti etorikoksiibiga ühe aasta jooksul või kauem.

Ägedate podagrahoogude kliinilises uuringus said patsiendid 120 mg etorikoksiibi üks kord ööpäevas kaheksa päeva jooksul. Selles uuringus täheldatud kõrvaltoimed olid üldiselt sarnased nendega, mida kirjeldati kombineeritud osteoartroosi, reumatoidartriidi ja kroonilise alaseljavalu uuringutes.

Kolmest aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud uuringust saadud koondandmete kardiovaskulaarse ohutuse hindamise programmis said 17412 osteoartroosi või reumatoidartriidiga patsienti ravi

etorikoksiibiga (60 mg või 90 mg) keskmiselt 18 kuu vältel. Sellest programmist saadud ohutusandmed on toodud lõigus 5.1.

Kirurgilise hambaravi järgse ägeda valu kliinilistes uuringutes etorikoksiibiga (90 mg või 120 mg) ravitud 614 patsiendil oli kõrvaltoimete profiil üldiselt sarnane ühendatud andmetega osteoartriidi, reumatoidartriidi ja kroonilise alaseljavalu uuringutest teatatuga.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kliinilistes uuringutes kirjeldati järgmisi kõrvaltoimeid suurema esinemissagedusega kui platseebo puhul osteoartriidi, reumatoidartriidi, kroonilise alaseljavalu või anküloseeriva spondüüldiga patsientidel, kellele manustati etorikoksiibi annuses 30 mg, 60 mg või 90 mg kuni soovitatava annuseni kuni 12 nädala jooksul; MEDAL programmi uuringutes kuni 3,5 aasta jooksul; ägeda valu lühiajalistes uuringutes kuni 7 päeva jooksul; või nendest kõrvaltoimetest on teatatud turuletulekujärgselt (vt tabel 1).

Tabel 1:

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	Esinemissageduse kategooria*
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>	Alveolaarne osteiit	Sage
	Gastroenteriit, ülemiste hingamisteede infektsioon, kuseteede infektsioon	Aeg-ajalt
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	Aneemia (peamiselt seostatud gastrointestinaalse veritsusega), leukopeenia, trombotsütopeenia	Aeg-ajalt
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	Ülitundlikkus ^{†β}	Aeg-ajalt
	Angioödem/ anafülaktilised/ anafülaktoidsed reaktsioonid, k.a šokk †	Harv
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	Ödem/ vedelikupeetus	Sage
	Söögiisu suurenemine või vähenemine, kehakaalu suurenemine	Aeg-ajalt
<i>Psühhiaatrilised häired</i>	Ärevus, depressioon, vaimse võimekuse vähenemine, hallutsinatsioonid [‡]	Aeg-ajalt
	Segasus [‡] , rahutus [‡]	Harv
<i>Närvisüsteemi häired</i>	Pearinglus, peavalu	Sage
	Maitsehäire, unetus, paresteesia/ hüpesteesia, somnolentsus	Aeg-ajalt
<i>Silma kahjustused</i>	Ähmane nägemine, konjunktiviit	Aeg-ajalt
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i>	Tinnitus, peapööritus	Aeg-ajalt
<i>Südame häired</i>	Palpitatsioonid, arütmia [‡]	Sage
	Kodade virvendus, tahhükardia [‡] , südame paispuudulikkus, mittespetsiifilised muutused EKG-s, stenokardia [‡] , müokardi infarkt [§]	Aeg-ajalt
<i>Vaskulaarsed häired</i>	Hüpertensioon	Sage
	Õhetus, tserebrovaskulaarne haigusjuht [§] , transitoorne isheemiline atakk, hüpertensiivne kriis [‡] , vaskuliit [‡]	Aeg-ajalt
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	Bronhospasm [‡]	Sage
	Köha, düspnoe, ninaverejooks	Aeg-ajalt
<i>Seedetrakti häired</i>	Kõhuvalu	Väga sage
	Kõhukinnisus, kõhupuhitus, gastriit, kõrvetised/ happe refluks, kõhulahtisus, düspepsia/ ebamugavustunne ülakõhus, iiveldus, oksendamine, ösofagiit, haavand suus	Sage

	Pingetunne kõhus, sooletalituse muutused, suukuivus, gastroduodenaalne haavand, peptilised haavandid k.a gastrointestinaalne perforatsioon ja veritsus, ärritunud soole sündroom, pankreatiit [‡]	Aeg-ajalt
Maksa ja sapiteede häired	ALAT-i aktiivsuse suurenemine, ASAT-i aktiivsuse suurenemine	Sage
	Hepatiit [‡]	Harv
	Maksapuudulikkus [‡] , ikterus [‡]	Harv [†]
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Ekhümoos	Sage
	Näoturse, sügelus, lööve, erüteem [‡] , urtikaaria [‡]	Aeg-ajalt
	Stevensi-Johnsoni sündroom [‡] , toksiline epidermaalnekrolüüs [‡] , paikne ravimlööve [‡]	Harv [†]
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Lihaskramp/ spasm, skeletilihaste valu/ jäikus	Aeg-ajalt
Neerude ja kuseteede häired	Proteinuuria, seerumi kreatiniinisalduse suurenemine, neerukahjustus/ neerupuudulikkus [‡] (vt lõik 4.4)	Aeg-ajalt
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenia/ väsimus, gripitaoline haigus	Sage
	Valu rindkeres	Aeg-ajalt
Uuringud	Jääklämmastiku sisalduse suurenemine, kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemine, hüperkaleemia, kusihappesisalduse suurenemine veres	Aeg-ajalt
	Naatriumisalduse suurenemine veres	Harv

* Esinemissageduse kategooria on määratletud kliiniliste uuringute andmebaasi põhjal iga teatatud kõrvaltoime kohta selle esinemise järgi: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$).

[‡] See kõrvaltoime tehti kindlaks turuletulekujärgse jälgimise käigus. Selle teadaolev esinemissagedus on arvestatud lähtuvalt kõrgeimast esinemissagedusest.

[†] Esinemissageduse kategooria “harv” määratleti ravimi omaduste kokkuvõtte juhise (versioon 2, september 2009) järgi hinnangulise 95% usaldusvahemiku ülemise piiri põhjal 0 juhtumi kohta, võttes arvesse etorikoksiibiga ravitud isikute arvu, annuse ja näidustuse koondandmete III faasi analüüsis (n = 15470).

^β Ülitundlikkus hõlmab kõrvaltoimeid: allergia, ravimiallergia, ülitundlikkus ravimite suhtes, ülitundlikkus, teisiti täpsustamata ülitundlikkus, ülitundlikkusreaktsioon ja mittespetsiifiline allergia.

[§] Platseebo ja võrdlusravimiga kontrollitud pikaajaliste kliiniliste uuringute analüüside põhjal on COX-2 selektiivseid inhibiitoreid seostatud suurenenud riskiga tõsiste arteriaalsete trombootiliste kahjustuste, k.a müokardiinfarkti ja ajuinsuldi tekkeks. Olemasolevate andmete põhjal ei ületa selliste haigusjuhtude absoluutse riski suurenemine aasta kohta tõenäoliselt 1% (aeg-ajalt).

Järgmisi tõsiseid kõrvaltoimeid on kirjeldatud seoses MSPVA-de kasutamisega ja neid ei saa välistada etorikoksiibi puhul: nefrotoksilisus, k.a interstitsiaalne nefriit ja nefrootiline sündroom.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Etorikoksiibi manustamisel kliinilistes uuringutes ühekordsetes kuni 500 mg annustes ja korduvates kuni 150 mg päevaannustes kuni 21 päeva jooksul ei ilmnenud olulist toksilisust. Kirjeldatud on etorikoksiibi ägedat üleannustamist, ehkki enamikul juhtudel kõrvaltoimeid ei esinenud. Kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed olid kooskõlas etorikoksiibi ohutusprofiiliga (nt seedetrakti kõrvaltoimed, kardiorenaalsed kõrvaltoimed).

Üleannustamise korral tuleb rakendada tavalisi toetavaid meetmeid, nt tuleb imendumata ravim seedetraktist eemaldada, patsienti kliiniliselt jälgida ja vajadusel sümptomaatiliselt ravida.

Etorikoksiib ei ole hemodialüüsitav; ei ole teada, kas ravim on eemaldatav peritoneaaldialüüsi teel.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: mittesteroidsed põletiku- ja reumavastased ained, koksiibid, ATC-kood: M01AH05.

Toimemehhanism

Etorikoksiib on terapeutiliste annuste juures suukaudselt toimiv selektiivne tsüklooksügenaas-2 (COX-2) inhibiitor. Kliinilise farmakoloogia uuringutes inhibeeris etorikoksiib annustes kuni 150 mg ööpäevas annusest sõltuvalt COX-2, mõjutamata oluliselt COX-1 aktiivsust. Etorikoksiib ei pärssinud mao prostaglandiinide sünteesi ega mõjutanud trombotsüütide funktsiooni.

Tsüklooksügenaas vastutab prostaglandiinide sünteesi eest. On tuvastatud kaks isovormi – COX-1 ja COX-2. COX-2 on ensüümi isovorm, mida indutseerivad põletikueelsed stiimulid ja mis vastutab valu-, põletiku- ja palavikumediaatorite sünteesi eest. COX-2 osaleb ka ovulatsiooni, implantatsiooni ja arterioosjuha sulgumise protsessis, neerutalituse regulatsioonis ja kesknärvisüsteemi talitustes (palaviku induktsioon, valu tajumine ja kognitiivne funktsioon). Sellel võib olla roll ka haavaparanemises. COX-2 on inimesel leitud maohaavandeid ümbritsevast koest, kuid selle tähtsus haavaparanemises ei ole kindlaks tehtud.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Efektiivsus

Osteoartroosiga patsientidele etorikoksiibi 60 mg üks kord ööpäevas manustamisel vähenes oluliselt valu ja paranes patsiendi hinnang haigusele. Neid soodsaid toimeid täheldati juba teisel ravipäeval ja see jäi püsima kuni 52 nädala jooksul. Uuringutes oli etorikoksiib 30 mg üks kord ööpäevas efektiivsem platseebost 12-nädalase raviperioodi jooksul (kasutati sarnaseid hindamisi nagu ülalnimetatud uuringutes). Erinevate annuste uuringus tagas etorikoksiib 60 mg kõigi kolme esmase tulemusnäitaja oluliselt suurema paranemise kui 30 mg 6-nädalase ravi jooksul. Käe osteoartroosi korral ei ole 30 mg annuse kasutamist uuritud.

Reumatoidartriidiga patsientidele etorikoksiibi nii 60 mg kui ka 90 mg üks kord ööpäevas manustades paranesid oluliselt valu, põletik ja liikuvus. Uuringutes, kus hinnati 60 mg ja 90 mg annust, püsisid soodsad toimed 12-nädalaste raviperioodide vältel. Uuringus, kus hinnati 60 mg annust võrreldes 90 mg annusega, olid nii etorikoksiib 60 mg üks kord ööpäevas kui ka 90 mg üks kord ööpäevas efektiivsemad kui platseebo. 90 mg annus oli 60 mg annusest parem patsiendi üleilmse valu hinnangu (*Patient Global Assessment of Pain*) skaala kohaselt (0...100 mm visuaalne analoogskaala), keskmise paranemisega -2,71 mm (95% CI: -4,98 mm; -0,45 mm).

Ägeda podagrahooga patsientidel leevendas etorikoksiib 120 mg üks kord ööpäevas 8-päevase raviperioodi jooksul mõõdukalt ja tugevat liigesevalu ja põletikku võrreldavalt indometatsiiniga annuses 50 mg 3 korda ööpäevas. Valuvaigistav toime ilmnes juba 4 tundi pärast ravi alustamist.

Anküloseeriva spondüliidiga patsientidel 90 mg etorikoksiibi manustamisel üks kord ööpäevas paranes oluliselt valu lülisambas, põletik, kangus ja funktsioon. Etorikoksiibi kliiniline kasu oli täheldatav juba järgmisel päeval pärast ravi alustamist ja säilis kogu 52-nädalase ravikuuri jooksul. Teises uuringus, kus hinnati 60 mg annust võrreldes 90 mg annusega, näitasid etorikoksiib 60 mg ööpäevas ja 90 mg ööpäevas sarnast efektiivsust, võrreldes naprokseeniga 1000 mg ööpäevas. Raviskeemile 60 mg ööpäevas 6 nädala jooksul mitteravivastanute hulgas parandas annuse suurendamine kuni 90 mg ööpäevas seljavalu intensiivsuse skoori (0...100 mm visuaalne analoogskaala), võrreldes 60 mg ööpäevas jätkamisega, keskmise paranemisega -2,70 mm (95% CI: -4,88 mm; -0,52 mm).

Kirurgilise hambaravi järgset valu hinnanud kliinilises uuringus manustati 90 mg etorikoksiibi üks kord ööpäevas kuni kolm päeva. Algusvõrdluses mõõduka valuga patsientide alarühmas oli etorikoksiibil 90 mg sarnane analgeetiline toime kui ibuprofeenil 600 mg (16,11 vs 16,39; $p = 0,722$) ja suurem kui paratsetamooli 600 mg ning kodeiini 60 mg kombinatsioonil (11,0; $p < 0,001$) ja platseebol (6,84; $p < 0,001$) mõõdetuna valu leevenemisenähtena kokku esimese 6 tunni jooksul (TOPAR6). Annustamisest esimese 24 tunni jooksul päästeravimi kasutamisest teatanud patsientide protsent oli 40,8% etorikoksiibi 90 mg manustamisel, 25,5% ibuprofeeni 600 mg manustamisel iga 6 tunni järel ja 46,7% paratsetamooli 600 mg koos kodeiiniga 60 mg manustamisel iga 6 tunni järel, võrreldes 76,2% platseebo manustamise korral. Selles uuringus oli etorikoksiibi 90 mg keskmine toime algus (tajutav valu leevenemine) 28 minutit pärast manustamist.

Ohutus

Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programm

MEDAL programm oli kolmest juhuslikustatud aktiivse võrdlusravimiga topeltpimemeetodil kontrollitud uuringust (MEDAL uuring, EDGE II ja EDGE) saadud koondandmete prospektiivse ülesehitusega kardiovaskulaarse ohutuse hindamise programm.

MEDAL uuring oli tulemusnäitaja põhine kardiovaskulaarsete lõpptulemuste uuring, kus osalenud 17804 osteoartrroosiga ja 5700 reumatoidartriidiga patsienti raviti etorikoksiibiga annuses 60 mg (osteoartrroos) või 90 mg (osteoartrroos ja reumatoidartriit) või diklofenakiga annuses 150 mg ööpäevas keskmiselt 20,3 kuu jooksul (maksimaalselt 42,3 kuud, mediaan 21,3 kuud). Selles uuringus registreeriti ainult tõsised kõrvaltoimed ja ravi katkestamised mis tahes kõrvaltoimete tõttu.

Uuringutes EDGE ja EDGE II võrreldi etorikoksiibi ja diklofenaki talutavust seedetrakti poolt. EDGE uuringus osales 7111 osteoartrroosiga patsienti, keda raviti etorikoksiibiga annuses 90 mg ööpäevas (1,5 korda suurem osteoartrroosi korral soovitatavast annusest) või diklofenakiga 150 mg ööpäevas keskmiselt 9,1 kuu jooksul (maksimaalselt 16,6 kuud, mediaan 11,4 kuud). EDGE II uuringus osales 4086 reumatoidartriidiga patsienti, keda raviti etorikoksiibiga annuses 90 mg ööpäevas või diklofenakiga 150 mg keskmiselt 19,2 kuu jooksul (maksimaalselt 33,1 kuud, mediaan 24 kuud).

MEDAL koondprogrammis said 34701 osteoartrroosiga või reumatoidartriidiga patsienti ravi keskmiselt 17,9 kuu jooksul (maksimaalselt 42,3 kuud, mediaan 16,3 kuud), ligikaudu 12800 patsienti said ravi kauem kui 24 kuud. Programmi kaasatud patsientidel esines raviselgelt mitmesuguseid kardiovaskulaarseid ja seedetrakti riskitegureid. Ei kaasatud patsiente, kes olid uuringule eelneva 6 kuu jooksul põdenud müokardiinfarkti või kellele oli tehtud koronaararteri šunteerimine või perkutaanne koronaarangioplastika. Uuringutes oli lubatud gastroprotektiivsete ainete ja väikeses annuses atsetüülsalitsüülhappe kasutamine.

Üldine ohutus

Kardiovaskulaarsete trombootiliste kõrvaltoimete esinemissageduse osas puudus oluline erinevus etorikoksiibi ja diklofenaki vahel. Kardiorenaalseid kõrvaltoimeid täheldati sagedamini etorikoksiibi kui diklofenaki puhul ning see toime oli sõltuv annusest (vt spetsiifilised tulemused allpool). Seedetrakti ja maksa kõrvaltoimeid täheldati oluliselt sagedamini diklofenaki kui etorikoksiibi puhul.

Uuringutes EDGE ja EDGE II täheldatud kõrvaltoimete ning MEDAL uuringus täheldatud tõsiste ja ravi katkestamiseni viinud kõrvaltoimete esinemissagedus oli suurem etorikoksiibi kui diklofenaki puhul.

Kardiovaskulaarse ohutuse tulemused

Kinnitatud trombootiliste kardiovaskulaarsete tõsiste kõrvaltoimete (sh kardiaalsed, tserebrovaskulaarsed ja perifeersed vaskulaarsed tüsistused) esinemissagedus oli võrreldav etorikoksiibi ja diklofenaki puhul ning andmete kokkuvõtte on esitatud allpool toodud tabelis. Statistiliselt olulisi erinevusi etorikoksiibi ja diklofenaki vahel kõigis analüüsitud alarühmades ei olnud, k.a erineva raviga kardiovaskulaarse riskiga patsientidel. Eraldi hinnatuna oli kinnitatud trombootiliste kardiovaskulaarsete tõsiste kõrvaltoimete suhteline risk sarnane 60 mg või 90 mg etorikoksiibi ja 150 mg diklofenaki puhul.

Tabel 2: Kinnitatud trombootiliste kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete esinemissagedused (koondandmetega MEDAL programm)

	Etorikoksiib (N = 16819) 25836 patsient-aastat	Diklofenak (N = 16483) 24766 patsient-aastat	Ravidevaheline võrdlus
	Esinemissagedus[†] (95% CI)	Esinemissagedus[†] (95% CI)	Suhteline risk (95% CI)
Kinnitatud trombootilised kardiovaskulaarsed tõsised kõrvaltoimed			
Protokollijärgne	1,24 (1,11; 1,38)	1,30 (1,17; 1,45)	0,95 (0,81; 1,11)
Ravikavatsus	1,25 (1,14; 1,36)	1,19 (1,08; 1,30)	1,05 (0,93; 1,19)
Kinnitatud kardiaalsed kõrvaltoimed			
Protokollijärgne	0,71 (0,61; 0,82)	0,78 (0,68; 0,90)	0,90 (0,74; 1,10)
Ravikavatsus	0,69 (0,61; 0,78)	0,70 (0,62; 0,79)	0,99 (0,84; 1,17)
Kinnitatud tserebrovaskulaarsed kõrvaltoimed			
Protokollijärgne	0,34 (0,28; 0,42)	0,32 (0,25; 0,40)	1,08 (0,80; 1,46)
Ravikavatsus	0,33 (0,28; 0,39)	0,29 (0,24; 0,35)	1,12 (0,87; 1,44)
Kinnitatud perifeersed vaskulaarsed kõrvaltoimed			
Protokollijärgne	0,20 (0,15; 0,27)	0,22 (0,17; 0,29)	0,92 (0,63; 1,35)
Ravikavatsus	0,24 (0,20; 0,30)	0,23 (0,18; 0,28)	1,08 (0,81; 1,44)

[†]Kõrvaltoimeid 100 patsient-aasta kohta; CI = usaldusintervall

N = uuringuplaani alusel kaasatud patsientide koguarv

Protokollijärgne (*per-protocol*): kõik kõrvaltoimed uuringuravi ajal või 14 päeva jooksul pärast ravi lõpetamist (välja arvatud patsiendid, kes manustasid < 75% uuringuravimist või manustasid MSPVA-id > 10% ajast).

Ravikavatsus (*intent-to-treat*): kõik kinnitatud kõrvaltoimed kuni uuringu lõpuni (kaasa arvatud patsiendid, kellele tehti mitte-uuringu sekkumisi uuringuravimi lõpetamise järgselt). Juhuslikustatud patsientide koguarv, n = 17412 etorikoksiibi rühmas ja 17289 diklofenaki rühmas.

Kardiovaskulaarne suremus ning üldine suremus olid sarnased etorikoksiibi ja diklofenaki ravirühmades.

Kardiorenaalsed kõrvaltoimed

Ligikaudu 50% MEDAL uuringusse kaasatud patsientidest olid uuringueelse hüpertensiooni anamneesiga. Uuringus oli hüpertensiooniga seotud kõrvaltoimete tõttu ravi katkestamise sagedus statistiliselt oluliselt suurem etorikoksiibi kui diklofenaki puhul. Südame paispuudulikkuse kõrvaltoimete esinemissagedus (katkestamised ja tõsised kõrvaltoimed) oli sarnane 60 mg etorikoksiibi ja 150 mg diklofenaki puhul, kuid suurem 90 mg etorikoksiibil võrreldes 150 mg diklofenakiga (statistiliselt oluline 90 mg etorikoksiibi vs. 150 mg diklofenaki puhul MEDAL osteoartroosi kohordis). Kinnitatud südame paispuudulikkuse esinemissagedus (kõrvaltoimed, mis olid tõsised ja vajasisid haiglaravi või erakorralise meditsiini osakonda pöördumist) oli mitteoluliselt suurem etorikoksiibi puhul võrreldes 150 mg diklofenakiga ning see toime oli annusest sõltuv. Tursetega

seotud kõrvaltoimete tõttu ravi katkestamise esinemissagedus oli suurem 150 mg etorikoksiibi puhul võrreldes diklofenakiga ning see toime oli sõltuv annusest (statistiliselt oluline 90 mg etorikoksiibi, kuid mitte 60 mg etorikoksiibi puhul).

EDGE ja EDGE II uuringutes täheldatud kardirenaalsed tulemused langesid kokku MEDAL uuringus kirjeldatuga.

MEDAL programmi üksikutes uuringutes oli etorikoksiibi (60 mg või 90 mg) puhul ravi katkestamise absoluutne esinemissagedus igas ravirühmas kuni 2,6% hüpertensiooni, kuni 1,9% tursete ja kuni 1,1% südame paispuudulikkuse tõttu; ravi katkestamise esinemissagedus oli suurem 90 mg etorikoksiibi puhul võrreldes 60 mg etorikoksiibiga.

MEDAL programmi seedetrakti taluvuse tulemused

MEDAL programmi kõigis kolmes uuringus täheldati mis tahes seedetrakti kliiniliste kõrvaltoimete tõttu (nt düspepsia, kõhuvalu, haavand) ravi katkestamise oluliselt väiksemat esinemissagedust etorikoksiibi puhul võrreldes diklofenakiga. Seedetrakti kliiniliste kõrvaltoimete tõttu ravi katkestamiste sagedus 100 patsiendiaasta kohta kogu uuringuperioodi jooksul oli järgmine: 3,23 etorikoksiibi ja 4,96 diklofenaki puhul MEDAL uuringus; 9,12 etorikoksiibi ja 12,28 diklofenaki puhul EDGE uuringus ning 3,71 etorikoksiibi ja 4,81 diklofenaki puhul EDGE II uuringus.

MEDAL programmi seedetrakti ohutuse tulemused

Seedetrakti ülaosa üldisi kõrvaltoimeid defineeriti kui perforatsioone, haavandeid ja verejookse. Seedetrakti ülaosa üldised kõrvaltoimed, mis hinnati tüsistunuteks, olid perforatsioonid, obstruktsioonid ja tüsistunud veritsus; seedetrakti ülaosa kõrvaltoimed, mis hinnati mittetüsistunuteks, olid tüsistumata veritsused ja tüsistumata haavandid. Üldiste seedetrakti ülaosa kõrvaltoimete esinemissagedus oli oluliselt väiksem etorikoksiibi puhul võrreldes diklofenakiga. Tüsistunud kõrvaltoimete esinemissageduse osas puudus oluline erinevus etorikoksiibi ja diklofenaki vahel. Seedetrakti ülaosa verejooksude (tüsistunud ja tüsistumata juhud kombineeritult) esinemissageduse osas puudus oluline erinevus etorikoksiibi ja diklofenaki vahel. Etorikoksiibi ohutum toime seedetrakti ülaosale võrreldes diklofenakiga ei olnud statistiliselt oluline patsientidel, kes manustasid samaaegselt väikeses annuses atsetüülsalitsüülhapet (ligikaudu 33% patsientidest).

Kinnitatud tüsistunud ja tüsistumata seedetrakti ülaosa kliiniliste kõrvaltoimete (perforatsioonid, haavandid ja verejooksud) esinemissagedus 100 patsiendiaasta kohta oli 0,67 (95% CI 0,57; 0,77) etorikoksiibi ja 0,97 (95% CI 0,85; 1,10) diklofenaki puhul, suhteline risk 0,69 (95% CI 0,57; 0,83).

Hinnati kinnitatud seedetrakti ülaosa kõrvaltoimete esinemissagedust eakatel patsientidel ning suurimat langust täheldati ≥ 75 -aastastel patsientidel (1,35; 95% CI 0,94; 1,87) vs. 2,78; 95% CI 2,14; 3,56) kõrvaltoimet 100 patsiendiaasta kohta vastavalt etorikoksiibi ja diklofenaki puhul.

Kinnitatud seedetrakti alaosa kliiniliste kõrvaltoimete (peen- või jämesoole perforatsioon, obstruktsioon või verejooks) esinemissagedus ei olnud oluliselt erinev etorikoksiibi ja diklofenaki puhul.

MEDAL programmi maksa ohutuse tulemused

Maksaga seotud kõrvaltoimete tõttu ravi katkestamise sagedus oli statistiliselt oluliselt väiksem etorikoksiibi puhul võrreldes diklofenakiga. MEDAL koondprogrammis katkestas maksaga seotud kõrvaltoimete tõttu ravi 0,3% etorikoksiibi ja 2,7% diklofenakki saanud patsientidest. Esinemissagedus 100 patsient-aasta kohta oli 0,22 etorikoksiibi ja 1,84 diklofenaki puhul (p-väärtus oli $< 0,001$ etorikoksiibi vs diklofenaki puhul). Samas ei olnud enamik MEDAL programmis täheldatud maksa kõrvaltoimeid tõsised.

Täiendavad trombootilised kardiovaskulaarsed ohutusandmed

Kliinilistes uuringutes (välja arvatud MEDAL programmi uuringud) raviti ligikaudu 3100 patsienti etorikoksiibiga annuses ≥ 60 mg ööpäevas 12 nädalat või kauem. Märkatavat erinevust kinnitatud trombootiliste kardiovaskulaarsete juhtumite esinemissageduse osas patsientidel, kellele manustati etorikoksiibi annuses 60 mg, platseebot või mitte-naprokseen MSPVA-sid, ei täheldatud. Nende

juhtumite esinemissagedus oli siiski suurem etorikoksiibi saanud patsientidel võrreldes nendega, kellele manustati naprokseeni 500 mg 2 korda ööpäevas. Antitrombootilise toime erinevus mõnede COX-1 inhibeerivate MSPVA-de ja COX-2 selektiivsete inhibiitorite vahel võib olla kliiniliselt oluline patsientidel, kellel on trombemboolsete juhtumite tekkerisk. COX-2 inhibiitorid vähendavad süsteemse (ja seeläbi võimalikult endoteliaalse) prostatsükliini moodustumist trombotsüütide tromboksaani mõjutamata. Nende leidude kliiniline tähtsus ei ole kindlaks tehtud.

Seedetrakti täiendavad ohutusandmed

Kahes 12-nädalases topeltpimemeetodil endoskoopiauuringus oli seedetraktihaavandite kumulatiivne esinemissagedus oluliselt väiksem patsientidel, kes said raviks etorikoksiibi 120 mg üks kord ööpäevas, võrreldes patsientidega, kellele manustati kas naprokseeni 500 mg 2 korda ööpäevas või ibuprofeeni 800 mg 3 korda ööpäevas. Etorikoksiibi puhul oli haavandite esinemissagedus suurem kui platseeborühmas.

Neerutalitluse uuring eakatel

Juhuslikustatud topeltpimemeetodil platseebokontrolliga paralleelrühmaga uuring hindas etorikoksiibi (90 mg), tselekoksiibi (200 mg kaks korda ööpäevas), naprokseeni (500 mg kaks korda ööpäevas) ja platseebo 15-päevase ravi mõju naatriumi väljutamisele uriiniga, vererõhule ja teistele neerufunktsiooni näitajatele 60...85-aastastel isikutel, kelle ööpäevane naatriumi kogus dieedis oli 200 mg. 2-nädalase ravi vältel oli etorikoksiibil, tselekoksiibil ja naprokseenil sarnane toime naatriumi väljutamisele uriiniga. Kõik aktiivsed võrdlusravimid tõstsid süstoolset vererõhku võrreldes platseeboga, kuid võrreldes tselekoksiibi ja naprokseeniga seostati etorikoksiibi statistiliselt olulise vererõhu tõusuga 14. ravipäeval (süstoolse vererõhu keskmine muutus algväärtusest: etorikoksiib 7,7 mmHg, tselekoksiib 2,4 mmHg, naprokseen 3,6 mmHg).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Suu kaudu manustatud etorikoksiib imendub seedetraktist hästi. Absoluutne biosaadavus on ligikaudu 100%. Püsikontsentratsiooni tingimustes saabub ravimi maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas (geomeetriline keskmine $C_{max} = 3,6$ mikrogrammi/ml) ligikaudu 1 tund (T_{max}) pärast 120 mg manustamist tühja kõhuga täiskasvanutele. Keskmine AUC_{0-24h} oli 37,8 mikrogrammi•h/ml. Terapeutilise annusevahemiku piires on etorikoksiibil lineaarne farmakokineetika.

Ravimi manustamisel koos toiduga (rasvarikka einega) puudus toime etorikoksiibi imendunud kogusele pärast 120 mg annuse manustamist. Toit mõjutas imendumise kiirust, mille tulemuseks oli maksimaalse plasmakontsentratsiooni C_{max} vähenemine 36% ja T_{max} pikenemine 2 tunni võrra. Neid andmeid ei loeta kliiniliselt olulisteks. Kliinilistes uuringutes manustati etorikoksiibi söögiaegadest sõltumatult.

Jaotumine

Etorikoksiibi seonduvus plasmavalkudega kontsentratsioonivahemikus 0,05...5 mikrogrammi/ml on ligikaudu 92%. Jaotusruumala püsikontsentratsiooni tingimustes (V_{dss}) on inimestel ligikaudu 120 l.

Rottidel ja küülikutel läbib etorikoksiib platsentaarbarjääri ja rottidel hematoentsefaalbarjääri.

Biotransformatsioon

Etorikoksiib metaboliseerub ulatuslikult, < 1% annusest eritub uriiniga muutumatul kujul. Põhilist metaboolset teed, mis viib 6'-hüdroksümetüülnderivaadi moodustumiseni, katalüüsivad CYP ensüümid. CYP3A4 soodustab etorikoksiibi metabolismi *in vivo*. *In vitro* uuringud näitavad, et CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 ja CYP2C19 võivad samuti katalüüsida põhilist metaboolset teed, kuid nende kvantitatiivset rolli ei ole *in vivo* uuritud.

Inimesel on leitud viis metaboliiti. Etorikoksiibi põhimetaboliit, 6'-karboksüülhappe derivaat moodustub 6'-hüdroksümetüülnderivaadi edasise oksüdatsiooni käigus. Need põhimetaboliidid on kas inaktiivsed või nõrgad COX-2 inhibiitorid. Ükski metaboliit ei inhibeeri COX-1.

Eritumine

Pärast radioaktiivselt märgistatud etorikoksiibi 25 mg annuse ühekordset veenisisesest manustamist tervetele uuritavatele avastati 70% radioaktiivsusest uriinis ja 20% väljaheites, enamasti metaboliitidena. Vähem kui 2% ravimist leiti muutumatul kujul.

Etorikoksiibi eliminatsioon toimub peaaegu täielikult metaboliseerumise teel, millele järgneb eritumine neerude kaudu. Etorikoksiibi püsikontsentratsioon vereplasmas saabub 7 päeva jooksul pärast 120 mg manustamist 1 kord ööpäevas, kumulatsioonikoefitsient on ligikaudu 2, mis vastab ligikaudu 22-tunnisele poolväärtusajale. Vereplasma kliirens pärast 25 mg annuse veenisest manustamist on ligikaudu 50 ml/min.

Patsientide erirühmad

Eakad

Eakatel (vähemalt 65 aasta vanused) on ravimi farmakokineetika sarnane nooremate patsientidega.

Sugu

Etorikoksiibi farmakokineetika on meestel ja naistel sarnane.

Maksakahjustus

Kerge maksatalitluse häirega patsientidel (Child-Pugh skoor 5...6) oli 60 mg etorikoksiibi manustamise järgselt keskmine AUC ligikaudu 16% kõrgem kui samas annuses ravi saanud tervetel uuritavatel. Mõõduka maksatalitluse häire korral (Child-Pugh skoor 7...9) oli 60 mg etorikoksiibi ülepäeviti manustamise järgselt keskmine AUC sarnane tervete uuritavatega, kes manustasid 60 mg etorikoksiibi üks kord ööpäevas; 30 mg etorikoksiibi üks kord ööpäevas kasutamist ei ole nendel patsientidel uuritud. Raske maksatalitluse häirega patsientide (Child-Pugh skoor ≥ 10) kohta kliinilised ja farmakokineetilised andmed puuduvad (vt lõigud 4.2 ja 4.3.).

Neerukahjustus

Etorikoksiibi ühekordse 120 mg annuse farmakokineetika keskmise kuni raske neerupuudulikkuse korral, samuti hemodialüüsi saavatel lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel ei erinenud oluliselt tervete vabatahtlike omast. Hemodialüüsi mõju ravimi eliminatsioonile oli ebaoluline (dialüüsi kliirens ligikaudu 50 ml/min; vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Lapsed

Alla 12 aasta vanustel lastel ei ole etorikoksiibi farmakokineetikat uuritud.

Noorukitel (vanuses 12...17 aastat) läbi viidud farmakokineetika uuringus (n = 16) oli 40...60 kg kehakaaluga 60 mg etorikoksiibi saanud ning > 60 kg kehakaaluga 90 mg etorikoksiibi saanud noorukitel ravimi farmakokineetika sarnane täiskasvanutele, kellele manustati 90 mg etorikoksiibi üks kord ööpäevas. Lastel ei ole etorikoksiibi ohutus ja efektiivsus kindlaks tehtud (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Prekliinilistes uuringutes ei ole ilmnenud etorikoksiibi genotoksilist toimet. Hiirtel ei olnud etorikoksiib kantserogeenne. Rottidel täheldati hepatotsellulaarsete ja kilpnäärme follikulaarsete adenoomide teket inimeste päevasest annusest (90 mg) üle 2 korra suuremate annuste manustamisel iga päev ligikaudu 2 aasta vältel. Hepatotsellulaarsete ja kilpnäärme follikulaarsete adenoomid on maksa CYP ensüüminduktsiooni liigispetsiifiline tagajärg. Etorikoksiib ei põhjusta maksa CYP3A ensüüminduktsiooni inimestel.

Rottidel suurenes etorikoksiibi seedetrakti toksilisus annuse ja süsteemse saadavuse aja suurendamisel. 14-nädalases toksilisuse uuringus viis etorikoksiibi inimese terapeutilisest annusest suuremate annuste kasutamine seedetrakti haavandite tekkeni. 53- ja 106-nädalases toksilisuse uuringus täheldati seedetrakti haavandeid ka inimese terapeutilise annusega võrreldavate annuste kasutamisel. Suurte annuste manustamisel tekkisid koertel muutused neerudes ja seedetraktis.

Etorikoksiib ei olnud teratogeenne reproduktsioonitoksilisuse uuringutes, mille käigus manustati ravimit rottidele annuses 15 mg/kg ööpäevas (see on ligikaudu 1,5 korda suurem inimese 90 mg ööpäevaannusest). Kүүлikutel täheldati raviga seotud kardiovaskulaarsete vääringute tõusu annuste puhul, mis on väiksemad kui terapeutiline annus inimese ööpäevaannusena (90 mg). Raviga seotud loote väliseid või skeleti vääringuid siiski ei täheldatud. Rottidel ja kүүлikutel täheldati pärast implantatsiooni embrüo huku sagenemist annuste kasutamisel, mis on 1,5 korda suuremad inimesel kasutatavast annusest (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

Etorikoksiib eritub lakteerivate rottide piima kontsentratsioonides, mis on kaks korda suuremad kontsentratsioonist vereplasmas. Emasloomale laktatsiooni ajal manustatud etorikoksiib põhjustas järglaste kehakaalu vähenemist.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

mikrokristalliline tselluloos (E460),
kaltsiumvesinikfosfaat,
kroskarmelloosnaatrium,
magneesiumstearaat (E470b).

Tableti kate

60 mg, 120 mg:

polüvinüülalkohol (E1203),
titaandioksiid (E171),
glütseroolmonostearaat (E471),
indigokarmiin alumiiniumlakk (E132),
kollane raudoksiid (E172),
talk (E553b),
naatriumlaaurüülsulfaat.

90 mg:

polüvinüülalkohol (E1203),
titaandioksiid (E171),
glütseroolmonostearaat (E471),
talk (E553b),
naatriumlaaurüülsulfaat.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravim ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

OPA/Al/PVC-alumiinium blistrid.

60 mg, 90 mg ja 120 mg: 2, 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 84, 100 tabletti või mitmikpakend, mis sisaldab 98 tabletti (kaks pakendit 49 tabletiga).

Pakendid 5 x 1, 50 x 1 või 100 x 1 tabletti üheannuselistes blistrites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

G.L. Pharma GmbH
Schlossplatz 1
8502 Lannach
Austria

8. MÜÜGILOA NUMBRID

60 mg: 960918

90 mg: 961018

120 mg: 961118

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 06.03.2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

November 2018