

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

BICORET, 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
BICORET, 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
BICORET, 90 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
BICORET, 120 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 30 mg, 60 mg, 90 mg või 120 mg etorikoksiibi.  
INN: *Etoricoxibum*

### Teadaolevat toimet omavad abiained:

30 mg: üks tablett sisaldab 1,2 mg laktoosi (monohüdraadina).  
60 mg: üks tablett sisaldab 2,5 mg laktoosi (monohüdraadina).  
90 mg: üks tablett sisaldab 3,7 mg laktoosi (monohüdraadina).  
120 mg: üks tablett sisaldab 4,9 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

30 mg tabletid: valged, ümmargused, kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, diameetriga ligikaudu 6 mm, ühel küljel pimetrükk „E9OX“ ja teisel küljel „30“.  
60 mg tabletid: valged, ümmargused, kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, diameetriga ligikaudu 8 mm, ühel küljel pimetrükk „E9OX“ ja teisel küljel „60“.  
90 mg tabletid: valged, ümmargused, kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, diameetriga ligikaudu 9 mm, ühel küljel pimetrükk „E9OX“ ja teisel küljel „90“.  
120 mg tabletid: valged, ümmargused, kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, diameetriga ligikaudu 10 mm, ühel küljel pimetrükk „E9OX“ ja teisel küljel „120“.

## 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 mõõduka valu lühiajaline ravi täiskasvanutel ja noorukitel alates 16 aasta vanusest.

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

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

Kuna etorikoksiibist tingitud kardiovaskulaarsed riskid võivad olla suuremad kõrgema annuse ja pikema ravi puhul, tuleb kasutada väikseimat toimivat ööpäevast annust võimalikult lühikest aega.

Patsiendi sümptomaatilise ravi vajadust ning ravivastust tuleb regulaarselt hinnata, eriti osteoartroosiga patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.8 ja 5.1).

#### *Osteoartroos*

Soovitav annus on 30 mg üks kord ööpäevas. Mõnedel patsientidel, kellel ei ole saavutatud haigusnähtude piisavat vähenemist, võib tugevama toime tagada annuse suurendamine 60 mg-ni üks kord ööpäevas. Kui ravitoime ei suurene, tuleb kaaluda teisi ravivõimalusi.

#### *Reumatoidartriit*

Soovitav annus on 60 mg üks kord ööpäevas. Mõnedel patsientidel, kellel ei ole saavutatud haigusnähtude piisavat vähenemist, võib tugevama toime tagada annuse suurendamine 90 mg-ni üks kord ööpäevas. Patsiendi kliinilisel stabiliseerumisel võib olla kohane annuse langetamine kuni 60 mg-ni ööpäevas. Kui ravitoime ei suurene, tuleb kaaluda teisi ravivõimalusi.

#### *Anküloseeriv spondüliit*

Soovitav annus on 60 mg üks kord ööpäevas. Ägeda valuga seisundite korral tuleb etorikoksiibi kasutada ainult ägeda valu perioodil. Mõnedel patsientidel, kellel ei ole saavutatud haigusnähtude piisavat vähenemist, võib tugevama toime tagada annuse suurendamine 90 mg-ni üks kord ööpäevas. Patsiendi kliinilisel stabiliseerumisel võib olla kohane annuse langetamine kuni 60 mg-ni 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*

Soovitav annus on 120 mg üks kord ööpäevas. Ägeda podagrahoog kliinilistes uuringutes manustati etorikoksiibi 8 päeva.

#### *Kirurgilise hambaravi järgne valu*

Soovitav annus on 90 mg üks kord ööpäevas, piirdudes maksimaalselt kuni 3 päevaga. Mõned patsiendid võivad 3-päevase ravikuuri jooksul vajada lisaks etorikoksiibile muud operatsioonijärgset valutustamist. Soovitavast suuremate annuste kasutamine ei ole ühegi näidustuse puhul näidanud toime tugevnemist või ei ole seda uuritud. Seetõttu:

- osteoartroosi raviks kasutatav annus ei tohi olla suurem kui 60 mg ööpäevas;
- reumatoidartriidi ja anküloseeriva spondüliidi raviks kasutatav annus ei tohi olla suurem kui 90 mg ööpäevas;
- ägeda podagrahoog raviks kasutatav annus ei tohi olla suurem kui 120 mg ööpäevas, maksimaalne ravi kestus 8 ööpäeva;
- kirurgilise hambaravi järgse ägeda valu korral ei tohi annus olla suurem kui 90 mg ööpäevas, piirdudes maksimaalselt kuni 3 päevaga.

#### Patsientide erirühmad

##### *Eakad*

Eakatel patsientidel ei ole vaja annust muuta. Nagu ka teiste ravimitega, tuleb eakate patsientide puhul olla ettevaatlik (vt lõik 4.4).

##### *Maksakahjustus*

Vaatamata näidustusele ei tohi maksafunktsiooni kerge häirega patsientidel (Child-Pugh' skoor 5...6) ületada annust 60 mg üks kord ööpäevas. Maksafunktsiooni mõõduka häire korral (Child-Pugh' skoor 7...9) ei tohi, vaatamata näidustusele, ületada maksimaalset annust 30 mg *üks kord* ööpäevas.

Maksafunktsiooni mõõduka häirega patsientide kliiniline ravikogemus on vähene, mistõttu peab olema ettevaatlik. Maksafunktsiooni raske häirega patsientide (Child-Pugh' skoor  $\geq 10$ ) kohta kliinilised andmed puuduvad, seetõttu on selle ravimi kasutamine nendel patsientidel vastunäidustatud (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

### Neerukahjustus

Patsientidel kreatiniinikliirensiga  $\geq 30$  ml/min ei ole vaja annust korrigeerida (vt lõik 5.2). Etorikoksiibi kasutamine on vastunäidustatud patsientidele kreatiniini kliirensiga  $< 30$  ml/min (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

### Lapsed

Etorikoksiib on vastunäidustatud alla 16-aastastel lastel ja noorukitel (vt lõik 4.3).

### Manustamisviis

Etorikoksiibi manustatakse suu kaudu ja seda võib võtta koos toiduga või ilma. Ravimpreparaadi toime võib saabuda kiiremini, kui etorikoksiibi manustatakse ilma toiduta. Kiire sümptomaatilise toime vajadusel tuleb sellega arvestada.

## **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Peptilise haavandi või seedetrakti verejooksu esinemine.

Patsiendid, kellel tekib atsetüülsalitsüülhappe või teiste mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA-d), sh COX-2 (tsüklooksügenaas-2) inhibiitorid, manustamise järgselt bronhospasm, äge nohu, ninapolüübid, angioneurootiline turse, nõgestõbi või allergilist tüüpi reaktsioonid.

Rasedus ja imetamine (vt lõigud 4.6 ja 5.3).

Rasked maksafunktsiooni häired (seerumi albumiin  $< 25$  g/l või Child-Pugh' skoor  $\geq 10$ ).

Hinnanguline kreatiniini kliirens  $< 30$  ml/min. Alla 16-aastased lapsed ja noorukid.

Põletikuline soolehaigus.

Südame paispuudulikkus (NYHA II...IV).

Hüpertensiooniga patsiendid, kelle vererõhk on püsivalt üle 140/90 mmHg ja ei ole raviga hästi kontrollitud.

Südame isheemiatõbi, perifeersete arterite haigus ja/või tserebrovaskulaarne haigus.

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

### Toime seedetraktile

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

Ettevaatusega tuleb ravida patsiente, kellel on suurim oht MSPVA-dest tingitud seedetrakti komplikatsiooni tekkeks: eakad, samaaegselt mõnda teist MSPVA-d või atsetüülsalitsüülhapet kasutavad patsiendid või patsiendid, kellel on anamneesis seedetrakti haigus, nt haavand või seedetrakti verejooks.

Seedetrakti kõrvaltoimete (seedetrakti haavand või seedetrakti teised tüsistused) tekke risk suureneb veelgi etorikoksiibi kasutamisel koos atsetüülsalitsüülhappega (isegi väikeste annuste puhul). Pikaajalistes kliinilistes uuringutes ei ole tõestatud olulist erinevust seedetrakti ohutuse osas selektiivsete COX-2 inhibiitorite + atsetüülsalitsüülhappe koosmanustamise ja MSPVA-de + atsetüülsalitsüülhappe koosmanustamise vahel (vt lõik 5.1).

### Kardiovaskulaarsed toimed

Kliinilised uuringud viitavad, et COX-2 selektiivsete inhibiitorite ravimrühm võib olla seotud trombootiliste kõrvaltoimete (eriti müokardiinfarkti ja insuldi) riskiga võrreldes platseebo ja mõnede MSPVA-dega. Kuna etorikoksiibist tingitud kardiovaskulaarsed riskid võivad olla suuremad kõrgema annuse ja pikemaajalise ravi puhul, tuleb kasutada väikseimat toimivat ööpäevast annust võimalikult lühikest aega. Patsiendi sümptomaatilise ravi vajadust ning ravivastust tuleb regulaarselt hinnata, eriti osteoartrroosiga patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.8 ja 5.1).

Etorikoksiibravi määramist tuleb hoolikalt kaaluda neil patsientidel, kellel esinevad kardiovaskulaarsete sündmuste olulised riskifaktorid (nt hüpertensioon, hüperlipideemia, suhkurtõbi, suitsetamine) (vt lõik 5.1).

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

#### Toime neerudele

Renaalsetel prostaglandiinidel võib olla neeruperfusiooni säilitamisel kompensatoorne roll. Seetõttu võib etorikoksiibi manustamine neeruperfusiooni häirete korral põhjustada prostaglandiinide moodustumise vähenemist ning sekundaarselt halvendada neerude verevarustust ja funktsiooni. Viimase tekkerisk on suurem eelneva väljendunud neerufunktsioonihäire, dekompenseeritud südamepuudulikkuse või maksatsirroosiga patsientidel. Neil patsientidel tuleb ravi ajal jälgida neerufunktsiooni näitajaid.

#### Vedelikupeetus, tursed ja hüpertensioon

Nagu teistegi prostaglandiinide sünteesi inhibeerivate ravimite puhul, on etorikoksiibi kasutataval patsientidel täheldatud vedelikupeetust, turseid ja hüpertensiooni. Kõiki mittesteroidseid põletikuvastaseid aineid (MSPVA-d), kaasa arvatud etorikoksiibi, võib seostada südame paispuudulikkuse tekke või taastekkega. Teavet etorikoksiibi annusega seotud toime kohta vt lõigust 5.1. Tähelepanelik peab olema nende patsientide ravimisel, kellel on anamneesis südamepuudulikkus, vasaku vatsakese düsfunktsioon või hüpertensioon ning samuti olemasolevate, muul põhjusel tekkinud tursetega patsientide puhul. Kui patsientidel sümptomid süvenevad, tuleb rakendada vajalikke abinõusid, sealhulgas kaaluda etorikoksiibravi lõpetamist.

Etorikoksiibi, eriti suurtes annustes, seostatakse sagedamini esineva ja raskema hüpertensiooniga kui mõnesid teisi MSPVA-sid ja selektiivseid COX-2 inhibiitoreid. Seetõttu peab enne ravi etorikoksiibiga hüpertensioon olema kontrolli all (vt lõik 4.3) ja etorikoksiibravi ajal tuleb pöörata erilist tähelepanu vererõhu jälgimisele. Vererõhku tuleb jälgida kahe nädala jooksul pärast ravi algust ja edaspidi perioodiliselt. Kui vererõhk tõuseb olulisel määral, tuleb kaaluda teist ravi.

#### Toime maksale

Kliinilistes uuringutes täheldatialaniini aminotransferaasi (ALAT) ja/või aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse suurenemist (ligikaudu kolm või enam korda normväärtuse ülempiirist) ligikaudu 1%-l patsientidest, keda raviti kuni ühe aasta jooksul etorikoksiibiga 30, 60 ja 90 mg ööpäevas.

Maksafunktsiooni näitajaid tuleb pidevalt kontrollida patsientidel, kellel esinevad maksakahjustusele viitavad haigusnähud ja sümptomid või kellel on leitud kõrvalekaldeid maksafunktsiooni analüüsides. Maksapuudulikkuse sümptomite või püsivalt normist kõrgemate maksafunktsiooni näitajate (vähemalt kolm korda kõrgemad normväärtuse ülempiirist) puhul tuleb ravi etorikoksiibiga katkestada.

#### Üldine

Kui patsientidel ravi ajal mõne ülalnimetatud organsüsteemi funktsioonid halvenevad, siis tuleb kasutusele võtta sobivad meetmed ning kaaluda etorikoksiibiga ravi lõpetamist. Etorikoksiibi kasutamine eakatel ning neeru-, maksa- või südamefunktsiooni häirega patsientidel vajab kohast meditsiinilist järelevalvet.

Dehüdratsiooniga patsientidel peab ravi alustamisel etorikoksiibiga olema ettevaatlik. Enne ravi alustamist soovitatakse patsiendid rehydreeerida.

Turuletulekujärgsel jälgimisel on MSPVA-de ja mõnede COX-2 selektiivsete inhibiitorite kasutamise seoses kirjeldatud väga harva tõsiseid nahareaktsioone, milledest mõned lõppesid surmaga, sh eksfoliatiivset dermatiiti, Stevensi-Johnsoni sündroomi ja toksilist epidermaalset nekrolüüsi (vt lõik 4.8). Patsientidel on nende reaktsioonide tekkerisk kõige suurem ravikuuri alguses. Enamikul juhtudest on reaktsioon alanud ravi esimesel kuul. Etorikoksiibi kasutataval patsientidel on kirjeldatud tõsiseid ülitundlikkusreaktsioone (nt anafülaksia ja angioödeem) (vt lõik 4.8). Patsientidel, kellel on varem esinenud allergiat mõne ravimi suhtes, on mõningaid COX-2 selektiivseid inhibiitoreid seostatud nahareaktsioonide suurenenud tekkeriskiga. Esimeste nahalööbe, limaskesta

kahjustuste või ükskõik milliste teiste ülitundlikkuse nähtude ilmnemisel tuleb etorikoksiibravi katkestada.

Etorikoksiib võib varjata palavikku ja teisi põletikunähtusid.

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

Nagu ka teisi tsüklooksügenaasi/prostaglandiinide sünteesi inhibeerivaid ravimeid, ei soovitata etorikoksiibi kasutada rasedust planeerivatel naistel (vt lõigud 4.6, 5.1 ja 5.3).

Etorikoksiibi tabletid sisaldavad laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

##### Farmakodünaamilised koostoimed

*Suukaudsed antikoagulandid:* Pikaajalisel stabiliseerunud varfariinravigil olnud patsientidele 120 mg etorikoksiibi manustamisel pikenes protrombiiniaja INR (*International Normalized Ratio*) ligikaudu 13%. Seetõttu tuleb suukaudseid antikoagulante saavatel patsientidel etorikoksiibiga ravi alustamisel või selle annuse muutmisel (eriti esimestel ravipäevadel) sageli määrata ja jälgida protrombiiniaja INR-i (vt lõik 4.4).

*Diureetikumid, ACE inhibiitorid ja angiotensiin II antagonistid (AIIA-d):* MSPVA-d võivad vähendada diureetikumide ja teiste antihüpertensiivsete ravimite toimet. Mõnel neerufunktsiooni langusega patsiendil (nt dehüdratsiooniga patsiendid või neerufunktsiooni häiretega eakad patsiendid) võib ACE inhibiitori või AIIA ja tsüklooksügenaasi pärssivate ravimite koosmanustamise tagajärjel neerufunktsioon veelgi halveneda (sh on võimalik ägeda neerupuudulikkuse tekkimine), mis on tavaliselt pöörduv. Etorikoksiibi kasutamisel koos ACE inhibiitorite või AIIA-dega tuleb nende koostoimete võimalusega arvestada. Seetõttu tuleb sellist kombinatsiooni manustada ettevaatusega, eriti eakatele. Patsiendid peavad olema asjakohaselt hüdreeritud ja tuleb kaaluda neerufunktsiooni jälgimist pärast samaaegse ravi alustamist ning edaspidi perioodiliselt.

*Atsetüülsalitsüülhape:* Tervetel katsealustel teostatud uuringus puudus 120 mg etorikoksiibil püsikontsentratsiooni tingimustes toime atsetüülsalitsüülhappe (81 mg üks kord ööpäevas) tromboosivastasele toimele. Etorikoksiibi võib kasutada samaaegselt koos atsetüülsalitsüülhappe väikeste annustega, mida kasutatakse kardiovaskulaarseks profülaktikaks. Samas võib väikeses annuses atsetüülsalitsüülhappe ja etorikoksiibi koosmanustamisel seedetrakti haavandite või muude komplikatsioonide esinemissagedus olla suurem kui ainult etorikoksiibi kasutades. Etorikoksiibi ei soovitata kasutada koos kardiovaskulaarseks profülaktikaks kasutatavatest annustest suuremate atsetüülsalitsüülhappe annustega või teiste MSPVA-dega samaaegselt (vt lõigud 5.1 ja 4.4).

*Tsüklosporiin ja takroliimus:* Kuigi nende ravimite koostoimet etorikoksiibiga ei ole uuritud, võib tsüklosporiini või takroliimuse manustamine koos MSPVA-dega suurendada esimeste nefrotoksilist toimet. Etorikoksiibi kasutamisel koos kummagi nimetatud ravimiga tuleb kontrollida neerufunktsiooni.

##### Farmakokineetilised koostoimed

*Etorikoksiibi toime teiste ravimite farmakokineetikale*

*Liitium:* MSPVA-d vähendavad liitiumi eritumist neerude kaudu, mille tagajärjel suureneb liitiumi plasmakontsentratsioon. Vajadusel tuleb hoolikalt jälgida vere liitiumisisaldust ja korrigeerida liitiumi annust kombineeritud ravi ajal või MSPVA ärajätmisel.

*Metotreksaat:* Etorikoksiibi 60, 90 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 ka etorikoksiibi 120 mg-l toime metotreksaadi plasmakontsentratsioonile või renaalsele kliirensile. Teises uuringus suurenes etorikoksiib 120 mg kasutamisel metotreksaadi plasmakontsentratsioon keskmiselt 28%, samas vähenes metotreksaadi renaalne kliirens 13%. Etorikoksiibi ja metotreksaadi koosmanustamisel tuleb patsiente jälgida metotreksaadiga seotud toksilisuse suhtes.

*Suukaudsed kontratseptiivid:* 60 mg etorikoksiibi manustamine 21 päeva jooksul samaaegselt suukaudse kontratseptiiviga, mis sisaldas 35 mikrogrammi etüüülöstradioli ja 0,5...1 mg noretindrooni, suurendas etüüülöstradioli püsikontsentratsiooni  $AUC_{0-24h}$ -i 37%. Etorikoksiibi 120 mg manustamisel 21 päeva jooksul koos sama suukaudse kontratseptiiviga, kas koos või 12-tunnise vahega, suurendas etüüülöstradioli püsikontsentratsiooni  $AUC_{0-24h}$ -i 50...60%. Sobiva suukaudse kontratseptiivi valimisel etorikoksiibravi ajal tuleb arvestada etüüülöstradioli kontsentratsiooni sellise suurenemisega. Etüüülöstradioli kontsentratsiooni suurenemine võib kaasa tuua suukaudsete rasestumisvastaste preparaatidega seotud kõrvaltoimete (nt venoosne trombemboolia riskirühma naistel) esinemissageduse suurenemise.

*Hormoonasendusravi (HAR):* 120 mg etorikoksiibi manustamisel 28 päeva jooksul koos hormoonasendusraviga, mis koosnes konjugeeritud östrogeenidest (0,625 mg PREMARIN<sup>TM</sup>), suurendas püsikontsentratsiooni  $AUC_{0-24h}$ -i konjugeerimata östroonil (41%), ekviliinil (76%) ja 17-beetaöstradioolil (22%). Etorikoksiibi kroonilise ravi soovitatud annuste (30 mg, 60 mg ja 90 mg) mõju ei ole uuritud. 120 mg etorikoksiibi mõjud ( $AUC_{0-24h}$ ) nendele PREMARIN'i östrogeensetele komponentidele olid poole väiksemad, kui PREMARIN'i manustati eraldi ja annust suurendati 0,625 mg-lt 1,25 mg-ni. Nende suurenemiste kliiniline tähtsus on teadmata ning PREMARIN'i suuremaid annuseid ei uuritud manustamisel koos etorikoksiibiga. 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. Ent seda tuleb arvesse võtta etorikoksiibi ja digoksiini samaaegselt kasutatavate patsientide puhul, kellel on kõrgenenud risk digoksiinimürgistuse tekkeks.

*Etorikoksiibi toime sulfotransferaaside poolt metaboliseeritavatele ravimitele:* Etorikoksiib on inimese sulfotransferaaside (eriti SULT1E1) aktiivsuse inhibiitor ning on näidatud, et see suurendab etüüülöstradioli kontsentratsiooni seerumis. Kuna teadmised sulfotransferaaside toime kohta on hetkel piiratud ning nende kliinilist tähtsust paljude ravimite puhul veel uuritakse, peab ettevaatlik olema etorikoksiibi manustamisel koos 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 toimel. 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 paiksest manustatava mikonasooli suukaudse geeliga, CYP3A4 tugevate 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 uuesti avalduda. 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:* Antatsiidid ei mõjuta etorikoksiibi farmakokineetikat kliiniliselt olulisel määral.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### Rasedus

Etorikoksiibi kasutamise kohta raseduse ajal puuduvad kliinilised andmed. Loomkatsetes on ilmnunud reproduktsioonitoksilisus (vt lõik 5.3). Oht inimese rasedusele ei ole teada. Nagu teisedki prostaglandiinide sünteesi inhibeervivad ravimid, võib etorikoksiib põhjustada emaka inertsust ja arterioosjuha enneaegset sulgumist raseduse viimasel trimestril. Etorikoksiib on kogu raseduse vältel vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Kui naine ravi ajal rasestub, tuleb ravi etorikoksiibiga lõpetada.

##### Imetamine

Ravimi rinnapiima eritumise kohta inimesel andmed puuduvad. Imetavatel rottidel eritub etorikoksiib piima. Etorikoksiibi kasutavad naised ei tohi last rinnaga toita (vt lõigud 4.3 ja 5.3).

##### Fertiilsus

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

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Patsiendid, kellel esineb etorikoksiibi kasutamise ajal pearinglust, peapööritust või uimasust, ei tohi autot juhtida ega masinatega töötada.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

##### Ohutusprofiili kokkuvõte

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

Kliinilistes uuringutes oli kõrvaltoimete profiil sarnane osteoartriidi 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 osteoartriidi, reumatoidartriidi ja kroonilise alaseljavalu uuringutes.

Kolmest aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud uuringust saadud kombineeritud andmete kardiovaskulaarse ohutuse hindamise programmis said 17 412 osteoartriidi 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 614-l etorikoksiibiga (90 mg või 120 mg) ravitud patsiendil oli kõrvaltoimete profiil üldiselt sarnane ühendatud andmetega osteoartrroosi, reumatoidartriidi ja kroonilise alaseljavalu uuringutest teatatuga.

#### Kõrvaltoimete tabelkokkuvõte

Kliinilistes uuringutes kirjeldati järgmisi kõrvaltoimeid suurema esinemissagedusega kui platseebo puhul osteoartrroosi, reumatoidartriidi, kroonilise alaseljavalu või anküloseeriva spondüliidiga patsientidel, kes said 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 on nendest kõrvaltoimetest teatatud turuletulekujärgselt (vt tabel 1).

**Tabel 1:**

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Kõrvaltoimed</b>	<b>Esinemissageduse kategooria*</b>
<b><i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i></b>	alveolaarne osteiit	sage
	gastroenteriit, ülemiste hingamisteede infektsioon, kuseteede infektsioon	aeg-ajalt
<b><i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i></b>	aneemia (peamiselt seotud gastrointestinaalse veritsusega), leukopeenia, trombotsütopeenia	aeg-ajalt
<b><i>Immuunsüsteemi häired</i></b>	ülitundlikkus <sup>‡</sup> <sup>β</sup>	aeg-ajalt
	angioödeem/anafülaktilised/ anafülaktoidsed reaktsioonid, sh šokk <sup>‡</sup>	harv
<b><i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i></b>	tursed/vedelikupeetus	sage
	söögiisu suurenemine või vähenemine, kehakaalu suurenemine	aeg-ajalt
<b><i>Psühhiaatrilised häired</i></b>	ärevus, depressioon, vaimse teravuse vähenemine, hallutsinatsioonid <sup>‡</sup>	aeg-ajalt
	segasus <sup>‡</sup> , rahutus <sup>‡</sup>	harv
<b><i>Närvisüsteemi häired</i></b>	pearinglus, peavalu	sage
	düsgeusia, unetus, paresteesia/hüpesteesia, unisus	aeg-ajalt
<b><i>Silma kahjustused</i></b>	ähmane nägemine, konjunktiviit	aeg-ajalt
<b><i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i></b>	tinnitus, peapööritus (vertiigo)	aeg-ajalt
<b><i>Südame häired</i></b>	palpitatsioonid, arütmia <sup>‡</sup>	sage
	kodade virvendus, tahhükardia <sup>‡</sup> , südame paispuudulikkus, mittespetsiifilised muutused EKG-s, stenokardia <sup>‡</sup> , müokardiinfarkt <sup>§</sup>	aeg-ajalt
<b><i>Vaskulaarsed häired</i></b>	hüpertensioon	sage
	nahaõhetus, tserebrovaskulaarne haigusjuht <sup>§</sup> , transitoorne isheemiline atakk, hüpertensiivne kriis <sup>‡</sup> , vaskuliit <sup>‡</sup>	aeg-ajalt



<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	bronhospasm <sup>‡</sup>	sage
	köha, hingeldus, ninaverejooks	aeg-ajalt
<b>Seedetrakti häired</b>	kõhuvalu	väga sage
	kõhukinnisus, kõhupuhitus, gastriit, kõrvetised/happe refluks, kõhulahtisus, düspepsia/ebamugavustunne ülakõhus, iiveldus, oksendamine, ösofagiit, suuõõne haavand	sage
	pingetunne kõhus, sooletalitluse muutused, suukuivus, mao- ja kaksteistsõrmikuhaavand, peptilised haavandid, sh seedetrakti perforatsioon ja verejooks, ärritatud soole sündroom, pankreatiit <sup>‡</sup>	aeg-ajalt
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>	ALAT-i ja ASAT-i aktiivsuse suurenemine	sage
	hepatiit <sup>‡</sup>	harv
	maksapuudulikkus <sup>‡</sup> , ikterus <sup>‡</sup>	harv <sup>†</sup>
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	ekhümoos	sage
	näotursee, sügelus, nahalööve, erüteem <sup>‡</sup> , urtikaaria <sup>‡</sup>	aeg-ajalt
	Stevensi-Johnsoni sündroom <sup>‡</sup> , toksiline epidermaalne nekrolüüs <sup>‡</sup> , paikne ravimlööve <sup>‡</sup>	harv <sup>†</sup>
<b>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</b>	lihaskramp/spasm, skeletilihaste valu/jäikus	aeg-ajalt
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>	proteinuuria, seerumi kreatiniinisalduse suurenemine, neerukahjustus/-puudulikkus <sup>‡</sup> (vt lõik 4.4)	aeg-ajalt
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	asteenia/väsimus, gripilaadne haigus	sage
	valu rindkeres	aeg-ajalt
<b>Uuringud</b>	vere jääklämmastiku suurenemine, kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemine, hüperkaleemia, kusihappesisalduse suurenemine	aeg-ajalt
	vere naatriumisalduse vähenemine	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 ( $< 1/10\ 000$ ).

<sup>‡</sup> See kõrvaltoime tehti kindlaks turuletulekujärgse jälgimise käigus. Selle teadaolev esinemissagedus on arvestatud lähtuvalt kõrgeimast esinemissagedusest kliiniliste uuringute andmetes, mis koguti näidustuste ja heakskiidetud annuse põhjal.

<sup>†</sup> Esinemissageduse kategooria “harv” määratleti ravimi omaduste kokkuvõtte juhise (versioon 2, sept 2009) järgi hinnangulise 95% usaldusvahemiku ülemise piiri põhjal 0 juhtumi kohta, võttes arvesse isikute arvu, keda raviti etorikoksiibiga, analüüsides III faasi andmeid, mis olid kogutud annuse ja näidustuse põhjal (n = 15 470).

<sup>β</sup> Ülitundlikkus hõlmab kõrvaltoimeid: allergia, ravimiallergia, ülitundlikkus ravimite suhtes, ülitundlikkus, teisiti täpsustamata ülitundlikkus, ülitundlikkusreaktsioon ja mittespetsiifiline allergia.

§ Platseebo ja võrdlusravimi kontrolliga pikaajaliste kliiniliste uuringute analüüside põhjal on COX-2 selektiivseid inhibiitoreid seostatud suurenenud riskiga tõsiste arteriaalsete trombootiliste kahjustuste, sh 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, sh 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](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

### **4.9 Üleannustamine**

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

Üleannustamise korral tuleb rakendada tavalisi meetmeid, st imendumata ravim tuleb seedetraktist eemaldada, patsienti tuleb 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 identifitseeritud 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, neerufunktsiooni regulatsioonis ja kesknärvisüsteemi funktsioonides (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. Ravimi toimet 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 nii etorikoksiibi 60 mg kui ka 90 mg üks kord ööpäevas manustamisel 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 mõõdukat 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).

Operatsioonijärgset hambavalu hinnanud kliinilises uuringus manustati 90 mg etorikoksiibi üks kord ööpäevas kuni kolm päeva. Algusvõrdluses mõõduka valuga patsientide alarühmas oli 90 mg etorikoksiibil sarnane valu äravõttev toime kui 600 mg ibuprofeenil (16,11 vs. 16,39;  $P = 0,722$ ) ja suurem kui 600 mg paratsetamooli ja 60 mg kodeiini kombinatsioonil (11,0;  $P < 0,001$ ) ja platseebol (6,84;  $P < 0,001$ ) mõõdetuna valu leevenemisenähtena kokku esimese 6 tunni jooksul (TOPAR6). Annustamise esimese 24 tunni jooksul päästeravimi kasutamisest teatanud patsientide protsent oli 90 mg etorikoksiibil 40,8%, 600 mg ibuprofeenil manustamisel kord iga 6 tunni tagant 25,5% ja 600 mg paratsetamooli ja 60 mg kodeiini kombinatsiooni manustamisel kord iga 6 tunni tagant 46,7% võrrelduna platseebol 76,2%. Selles uuringus oli 90 mg etorikoksiibi keskmine toime algus (tajutav valu leevenemine) 28 minutit pärast manustamist.

### *Ohutus*

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

MEDAL programm oli kolmest randomiseeritud topeltpimedast aktiivse võrdlusravimi kontrolliga uuringust (MEDAL uuring, EDGE II ja EDGE) saadud kombineeritud andmete prospektiivse ülesehitusega kardiovaskulaarse ohutuse hindamise programm.

MEDAL uuring oli tulemusnäitaja põhine kardiovaskulaarsete lõpptulemuste uuring, kus osalenud 17 804 osteoartroosiga ja 5700 reumatoidartriidiga patsienti raviti etorikoksiibiga annuses 60 mg (osteoartroos) või 90 mg (osteoartroos 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 osteoartroosiga patsienti, keda raviti etorikoksiibiga annuses 90 mg ööpäevas (1,5 korda suurem osteoartroosi korral soovitatavast annusest) või 150 mg diklofenakiga 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 150 mg diklofenakiga keskmiselt 19,2 kuu jooksul (maksimaalselt 33,1 kuud, mediaan 24 kuud).

Kombineeritud MEDAL programmis said 34 701 osteoartroosiga või reumatoidartriidiga patsienti ravi keskmiselt 17,9 kuu jooksul (maksimaalselt 42,3 kuud, mediaan 16,3 kuud), ligikaudu 12 800 patsienti said ravi kauem kui 24 kuud. Programmi kaasatud patsientidel esines ravieelselt 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 tüsistuste 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. Puudusid trombootiliste tüsistuste esinemissageduse statistiliselt olulised erinevused etorikoksiibi ja diklofenaki vahel kõigis analüüsitud alarühmades, sh erineva ravieelse 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 tüsistuste esinemissagedused (kombineeritud MEDAL programm)**

	<b>Etorikoksiib (N=16819) 25 836 patsiendiaastat</b>	<b>Diklofenak (N=16483) 24 766 patsiendiaastat</b>	<b>Ravidevaheline võrdlus</b>
	<b>Esinemissagedus<sup>†</sup> (95% CI)</b>	<b>Esinemissagedus<sup>†</sup> (95% CI)</b>	<b>Suhteline risk (95% CI)</b>
<b>Kinnitatud trombootilised kardiovaskulaarsed tõsised kõrvaltoimed</b>			
Protokollijärgne	1,24 (1,11; 1,38)	1,30 (1,17; 1,45)	0,95 (0,81; 1,11)
Ravikavatsuslik	1,25 (1,14; 1,36)	1,19 (1,08; 1,30)	1,05 (0,93; 1,19)
<b>Kinnitatud kardiaalsed tüsistused</b>			
Protokollijärgne	0,71 (0,61; 0,82)	0,78 (0,68; 0,90)	0,90 (0,74; 1,10)
Ravikavatsuslik	0,69 (0,61; 0,78)	0,70 (0,62; 0,79)	0,99 (0,84; 1,17)
<b>Kinnitatud tserebrovaskulaarsed tüsistused</b>			
Protokollijärgne	0,34 (0,28; 0,42)	0,32 (0,25; 0,40)	1,08 (0,80; 1,46)
Ravikavatsuslik	0,33 (0,28; 0,39)	0,29 (0,24; 0,35)	1,12 (0,87; 1,44)
<b>Kinnitatud perifeersed vaskulaarsed tüsistused</b>			
Protokollijärgne	0,20 (0,15; 0,27)	0,22 (0,17; 0,29)	0,92 (0,63; 1,35)
Ravikavatsuslik	0,24 (0,20; 0,30)	0,23 (0,18; 0,28)	1,08 (0,81; 1,44)
<sup>†</sup> Tüsistused 100 patsiendiaasta kohta; CI=usaldusintervall			

N= protokollide populatsiooni kaasatud patsientide koguarv

Protokollijärgne: kõik tüsistused uuritava ravi ajal või 14 päeva jooksul pärast ravi lõpetamist (välja arvatud patsiendid, kes manustasid < 75% uuringuravimist või manustasid mitteuuritavaid MSPVA-sid rohkem kui 10% ajast).

Ravikavatsuslik: kõik kinnitatud tüsistused kuni uuringu lõpuni (hõlmas patsiente, kellele võidi teha mitteuuritavaid protseduure pärast uuringuravimi ärajätmist). Randomiseeritud patsientide arv kokku, n = 17 412 (etorikoksiib) ja 17 289 (diklofenak).

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

#### *Kardiorenaalsed tüsistused*

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 esinemissagedus (katkestamised ja tõsised kõrvaltoimed) oli sarnane 60 mg etorikoksiibi ja 150 mg diklofenaki puhul, kuid suurem 90 mg etorikoksiibi kui 150 mg diklofenaki puhul (statistiliselt oluline 90 mg etorikoksiibi vs. 150 mg diklofenaki puhul MEDAL osteoartroosi kohordis). Südame paispuudulikkuse kinnitatud esinemissagedus (kõrvaltoimed, mis olid tõsised ja vajasis haiglaravi või erakorralise meditsiini osakonda pöördumist) oli mitteoluliselt suurem etorikoksiibi kui 150 mg diklofenaki puhul ning see toime oli annusest sõltuv. Tursetega seotud kõrvaltoimete tõttu ravi katkestamise esinemissagedus oli suurem etorikoksiibi kui 150 mg diklofenaki puhul ning see toime oli sõltuv annusest (statistiliselt oluline 90 mg etorikoksiibi, kuid mitte 60 mg etorikoksiibi puhul).

EDGE ja EDGE II uuringutes täheldatud kardiorenaalsed 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 kui 60 mg etorikoksiibi puhul.

#### *MEDAL programmi seedetrakti taluvuse tulemused*

MEDAL programmi kõigis kolmes uuringus täheldati seedetrakti mis tahes kliiniliste kõrvaltoimete tõttu (nt düspepsia, kõhuvalu, haavand) ravi katkestamise oluliselt väiksemat esinemissagedust etorikoksiibi kui diklofenaki puhul. Seedetrakti kliiniliste kõrvaltoimete tõttu ravi katkestamise 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 verejooks; seedetrakti ülaosa kõrvaltoimed, mis hinnati mittetüsistunuteks, olid tüsistumata verejooksud ja tüsistumata haavandid. Seedetrakti ülaosa üldiste kõrvaltoimete esinemissagedus oli oluliselt väiksem etorikoksiibi kui diklofenaki puhul. 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 võtsid samaaegselt väikeses annuses atsetüültsüülhapet (ligikaudu 33% patsientidest).

Kinnitatud tuisistunud ja tuisistumata 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 seedetrakti ülaosa kinnitatud kõrvaltoimete esinemissagedust eakatel patsientidel ning suurimat langust täheldati  $\geq 75$ -aastastel patsientidel (1,35 [95% CI 0,94; 1,87] vs. 2,78 [95% CI 2,14; 3,56] tuisistust 100 patsiendiaasta kohta vastavalt etorikoksiibi ja diklofenaki puhul).

Seedetrakti alaosa kinnitatud 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 kui diklofenaki puhul. MEDAL koondprogrammis katkestas maksaga seotud kõrvaltoimete tõttu ravi 0,3% etorikoksiibi ja 2,7% diklofenaki saanud patsientidest. Esinemissagedus 100 patsiendiaasta 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. Märgatavat erinevust kinnitatud trombootiliste kardiovaskulaarsete juhtumite esinemissageduse osas patsientidel, kes said etorikoksiibi annuses  $\geq 60$  mg, platseebot või mittenaprokseen MSPVA-sid, ei täheldatud. Siiski oli nende juhtumite esinemissagedus suurem etorikoksiibi saanud patsientidel kui neil, kes said 500 mg naprokseeni 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.

#### *Täiendavad seedetrakti ohutusandmed*

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

#### *Neerufunktsiooni uuring eakatel*

Randomiseeritud topeltpime platseebokontrolli 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 mEq. 2-nädalase ravi vältel oli etorikoksiibil, tselekoksiibil ja naprokseenil sarnane toime naatriumi väljutamisele uriiniga. Kõik aktiivsed võrdlusravimid võrreldes platseeboga tõstsid süstoolset vererõhku, kuid võrreldes tselekoksiibi ja naprokseeniga seostati etorikoksiibi statistiliselt olulise vererõhutõusuga 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 plasmas (geomeetriline keskmine  $C_{\max} = 3,6$  mikrogrammi/ml) ligikaudu 1 tund ( $T_{\max}$ ) pärast 120 mg

manustamist tühja kõhuga täiskasvanutele. Keskmise  $AUC_{0-24h}$  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 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 on inimestel ligikaudu 120 l.

Rottidel ja küülikutel läbib etorikoksiib platsentaarbarjääri, rottidel ka hematoentsefaalbarjääri.

#### Biotransformatsioon

Etorikoksiib metaboliseerub ulatuslikult, < 1% annusest eritub uriiniga muutumatul kujul. Põhilist metaboolset teed, mis viib 6'-hüdroksümetüülnderivaadi moodustumiseni, katalüüsivad tsütokroom P450 süsteemi (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 25 mg radioaktiivselt märgistatud etorikoksiibiannuse ühekordset veenisisesest manustamist tervetele uuritavatele avastati 70% radioaktiivsusest uriinis ja 20% väljaheites, enamasti metaboliitidena. Alla 2% ravimist leiti muutumatul kujul.

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

#### Patsientide erirühmad

*Eakad.* Eakatel (65-aastased ja vanemad) ja noorematel patsientidel on ravimi farmakokineetika sarnane.

*Sugu.* Etorikoksiibi farmakokineetika on meestel ja naistel sarnane.

*Maksakahjustus.* Maksafunktsiooni kerge 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. Maksafunktsiooni mõõduka 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. Maksafunktsiooni raske häirega patsientide (Child-Pugh' skoor  $\geq 10$ ) kohta kliinilised ja farmakokineetilised andmed puuduvad (vt lõigud 4.2 ja 4.3).

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

*Lapsed.* Alla 12-aastastel lastel ei ole etorikoksiibi farmakokineetikat uuritud.

Noorukitel (vanuses 12...17 aastat) läbi viidud farmakokineetika uuringus (n=16) oli 40...60 kg kaaluvatel ja 60 mg etorikoksiibi saavatel ning > 60 kg kaaluvatel ja 90 mg etorikoksiibi saavatel noorukitel ravimi farmakokineetika sarnane täiskasvanute omaga, kes said 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 ööpäevasest annusest (90 mg) üle 2 korra suuremate annuste manustamisel iga päev ligikaudu 2 aasta vältel. Seda tüüpi tuumorid on maksa CYP ensüüminduktsiooni liigispetsiifiline tagajärg. Etorikoksiib ei põhjusta maksa CYP3A ensüüminduktsiooni inimestel.

Rottidel suurenes etorikoksiibi seedetrakti toksilisus annuse ja manustamisaja 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 kasutamisel 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 ööpäevasest annusest (90 mg)). Küülikutel täheldati raviga seotud kardiovaskulaarsete väärengute tõusu annuste puhul, mis on väiksemad kui terapeutiline annus inimese ööpäevase annusena (90 mg). Siiski raviga seotud loote väliseid või skeleti väärenguid ei täheldatud. Rottidel ja küülikutel täheldati pärast implantatsiooni embrüo huku sagenemist annuste kasutamisel, mis on  $\geq 1,5$  korda suuremad inimesel kasutatavast annusest (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

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

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu:

Veevaba kaltsiumvesinikfosfaat (E341)

Mikrokristalliline tselluloos (E460)

Naatiumkroskarmelloos (E468)

Magneesiumstearaat (E572)

#### Tableti kate:

Laktoosmonohüdraat

Hüpromelloos (E464)

Titaandioksiid E171

Triatsetiin(E1518)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.



#### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

#### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

oPA/Al/PVC/alumiinium blistrid.

Alumiinium/alumiinium blistritega pakend sisaldab 2, 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 84, 98 või 100 tabletti; mitmikpakend sisaldab 98 (2x49) tabletti.

Alumiinium/alumiinium blistritega (üksikannuselised) pakend sisaldab 5, 50 või 100 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

#### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

### **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Auxilia Pharma OÜ  
Salme 33  
50106 Tartu  
Eesti

### **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

30 mg: 973318  
60 mg: 973418  
90 mg: 973518  
120 mg: 973618

### **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 30.10.2018

### **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

oktoober 2019