

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Etoricoxib Zydus, 30 mg, tabletki powlekane
Etoricoxib Zydus, 60 mg, tabletki powlekane
Etoricoxib Zydus, 90, mg tabletki powlekane
Etoricoxib Zydus, 120 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 30 mg etorykoksybu.
Każda tabletki powlekana zawiera 60 mg etorykoksybu.
Każda tabletki powlekana zawiera 90 mg etorykoksybu.
Każda tabletki powlekana zawiera 120 mg etorykoksybu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana 30 mg zawiera 0,5 mg laktozy (w postaci monohydratu).
Każda tabletki powlekana 60 mg zawiera 1,0 mg laktozy (w postaci monohydratu).
Każda tabletki powlekana 90 mg zawiera 1,5 mg laktozy (w postaci monohydratu).
Każda tabletki powlekana 120 mg zawiera 2,0 mg laktozy (w postaci monohydratu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Jasnozielone do niebieskozielonych, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane gładkie po obu stronach.

Średnica 6,10 mm ± 0,20 mm.

Zielone, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane z wytłoczonym numerem „60” na jednej stronie, z drugiej strony gładkie.

Średnica 7,60 mm ± 0,20 mm.

Białe lub prawie białe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane gładkie po obu stronach.

Średnica 8,70 mm ± 0,20 mm.

Zielone, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane z wytłoczonym numerem „120” jednej stronie, z drugiej strony gładkie.

Średnica 10,10 mm ± 0,20 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowe choroby zwyrodnieniowej stawów (ChZS), reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS), zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa oraz leczenie bólu i objawów stanu zapalnego stawów w ostrej fazie dny moczanowej.

Krótkotrwałe leczenie bólu o umiarkowanym nasileniu związanego z zabiegami chirurgicznymi w obrębie szczęki.

Decyzję o przepisaniu selektywnego inhibitora COX-2 należy podejmować na podstawie oceny

indywidualnych zagrożeń mogących wystąpić u pacjenta (patrz punkty 4.3, 4.4).

Produkt Etoricoxib Zydus jest wskazany do stosowania u dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Ryzyko powikłań dotyczących układu krążenia w związku ze stosowaniem etorykoksylu może zwiększać się wraz z wielkością dawki i czasem leczenia. Z tego względu produkt leczniczy należy stosować jak najkrócej, w najmniejszej skutecznej dawce dobowej. Należy okresowo dokonywać ponownej oceny potrzeby stosowania produktu leczniczego łagodzącego objawy oraz stopnia odpowiedzi na leczenie, zwłaszcza u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.8 i 5.1).

Choroba zwyrodnieniowa stawów

Zalecana dawka wynosi 30 mg raz na dobę. U niektórych pacjentów z niedostatecznym złagodzeniem objawów, zwiększenie dawki do 60 mg raz na dobę może zwiększyć skuteczność. W przypadku braku zwiększenia korzyści terapeutycznych, należy rozważyć inne sposoby leczenia.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Zalecana dawka wynosi 90 mg raz na dobę.

Ostre zapalenie stawów w przebiegu dny moczanowej

Zalecana dawka wynosi 120 mg raz na dobę. Etorikoksyl w dawce 120 mg należy stosować wyłącznie w okresie nasilenia objawów dny moczanowej. Podczas badań klinicznych pacjentom z dną moczanową o ostrym przebiegu etorykoksyl podawano przez 8 dni.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Zalecana dawka wynosi 90 mg raz na dobę.

W przypadku występowania ostrego bólu, etorykoksyl powinien być stosowany wyłącznie w okresie występowania objawów.

Ból po operacjach chirurgicznych w obrębie szczęki

Zalecana dawka wynosi 90 mg na dobę przez nie więcej niż 3 dni. U niektórych pacjentów konieczne może być zastosowanie dodatkowych środków przeciwbólowych.

Stosowanie dawek większych niż zalecane w poszczególnych wskazaniach nie wykazało większej skuteczności działania produktu leczniczego, bądź nie przeprowadzono odpowiednich badań.

Z tego względu:

Dawka w ChZS nie powinna być większa niż 60 mg na dobę.

Dawka w RZS i zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa nie powinna być większa niż 90 mg na dobę.

Dawka w dnie moczanowej o ostrym przebiegu nie powinna być większa niż 120 mg na dobę, leczenie z zastosowaniem takiej dawki może trwać maksymalnie 8 dni.

Specjalne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego u pacjentów w podeszłym wieku. Tak, jak w przypadku innych produktów leczniczych, u pacjentów w podeszłym wieku należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.4).

Niewydolność wątroby

Niezależnie od wskazania, u pacjentów z łagodną niewydolnością wątroby (5-6 punktów wg skali Childa-Pugha) nie należy stosować dawki większej niż 60 mg raz na dobę. U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby (7-9 punktów wg skali Childa-Pugha), niezależnie od wskazania, nie należy przekraczać dawki 30 mg raz na dobę.

U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby zalecana jest ostrożność, z powodu ograniczonej ilości danych klinicznych. Brak odpowiednich badań klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (≥ 10 punktów wg skali Childa-Pugha). Z tego względu stosowanie produktu u tych pacjentów jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3, 4.4 oraz 5.2).

Niewydolność nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego u pacjentów z klirensiem kreatyniny wynoszącym ≥ 30 ml/min (patrz punkt 5.2). Stosowanie etorykoksylu u pacjentów z klirensiem kreatyniny wynoszącym < 30 ml/min jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 oraz 4.4).

Dzieci i młodzież

Produkt Etoricoxib Zydus jest przeciwwskazany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku do 16 lat (patrz punkt 4.3).

Sposób podawania

Produkt leczniczy Etoricoxib Zydus przeznaczony jest do stosowania doustnego i może być przyjmowany w czasie posiłków lub pomiędzy posiłkami. Działanie produktu leczniczego może rozpocząć się szybciej, jeśli produkt leczniczy Etoricoxib Zydus zostanie przyjęty na czczo. Należy to uwzględnić w przypadku konieczności uzyskania szybkiego działania przeciwbólowego.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Czynna choroba wrzodowa układu pokarmowego lub krwawienie z przewodu pokarmowego.
- Pacjenci, u których po podaniu kwasu acetylosalicylowego lub innego niesteroidowego leku przeciwzapalnego (NLPZ), w tym inhibitorów cyklooksygenazy 2 (COX-2) wystąpił: skurcz oskrzeli, ostry nieżyt nosa, polipy nosa, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka lub reakcje typu alergicznego.
- Ciąża i karmienie piersią (patrz punkty 4.6 i 5.3).
- Ciężka niewydolność wątroby (albumina w surowicy < 25 g/l lub ≥ 10 punktów wg skali Childa-Pugha).
- Szacunkowy klirens kreatyniny < 30 ml/min.
- Dzieci i młodzież w wieku poniżej 16 lat.
- Zapalenie błony śluzowej jelit.
- Zastoinowa niewydolność mięśnia sercowego (NYHA II-IV).
- Pacjenci z nadciśnieniem, u których ciśnienie krwi jest stale zwiększone ponad 140/90 mmHg i którzy nie mieli właściwie kontrolowanego ciśnienia krwi.
- Rozpoznana choroba niedokrwienna serca, choroba naczyń obwodowych i (lub) choroba naczyń mózgowych.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wpływ na przewód pokarmowy

U pacjentów leczonych etorykoksylbem występowały zaburzenia w obrębie górnego odcinka przewodu pokarmowego [perforacje, owrzodzenia, krwawienia]; niektóre z nich prowadziły do zgonu.

Należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia pacjentów, u których istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań ze strony przewodu pokarmowego podczas leczenia NLPZ. Dotyczy to pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów stosujących jednocześnie inne leki z grupy NLPZ lub kwas acetylosalicylowy, pacjentów z chorobą w obrębie przewodu pokarmowego, taką jak owrzodzenie i krwawienie w wywiadzie.

Podczas jednoczesnego stosowania etorykoksylu i kwasu acetylosalicylowego (nawet małych dawek)

istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego (owrzodzenia lub inne zaburzenia żołądka i jelit). Długotrwałe badania kliniczne nie wykazały istotnej różnicy bezpieczeństwa stosowania na układ pokarmowy, pomiędzy selektywnymi inhibitorami COX-2 podawanymi z kwasem acetylosalicylowym, a NLPZ podawanymi z kwasem acetylosalicylowym (patrz punkt 5.1).

Wpływ na układ sercowo-naczyniowy

Z danych klinicznych wynika, że leki z grupy selektywnych inhibitorów COX-2 mogą być związane z występowaniem niepożądanych zdarzeń zakrzepowych (zwłaszcza zawału mięśnia sercowego i udaru mózgu) w porównaniu do placebo i niektórych NLPZ. Ryzyko wystąpienia powikłań ze strony układu krążenia w związku ze stosowaniem etorykoksybu może zwiększać się wraz z wielkością dawki i czasem leczenia. Z tego względu produkt leczniczy należy stosować jak najkrócej, w najmniejszej skutecznej dawce dobowej. Należy okresowo dokonywać ponownej oceny potrzeby stosowania produktu leczniczego łagodzącego objawy oraz stopnia odpowiedzi na leczenie, zwłaszcza u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów (patrz punkty 4.2, 4.3, 4.8 i 5.1).

Pacjenci, u których istnieje istotne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w obrębie układu krążenia (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, cukrzyca, palenie tytoniu), mogą być leczeni etorykoksybem jedynie po dokładnym rozważeniu celowości takiej terapii (patrz punkt 5.1).

Wybiórcze inhibitory COX-2 nie mogą zastępować kwasu acetylosalicylowego w profilaktyce chorób układu sercowo-naczyniowego ze względu na brak działania przeciwplateletowego. Z tego względu, nie powinno się przerywać leczenia przeciwplateletowego (patrz powyżej, punkty 4.5 i 5.1).

Wpływ na nerki

Prostaglandyny powstające w nerkach mogą pełnić rolę wyrównawczą w utrzymywaniu przepływu nerkowego. W związku z tym, przy zaburzonym przepływie nerkowym stosowanie etorykoksybu może powodować zmniejszenie powstawania prostaglandyn, a wtórnie zmniejszenie przepływu krwi przez nerki i w konsekwencji zaburzenia czynności nerek. Największe ryzyko wystąpienia takiego działania występuje u pacjentów z uprzednim, znaczącym upośledzeniem czynności nerek, niewyrównaną niewydolnością serca lub marskością wątroby. U tych pacjentów należy rozważyć monitorowanie czynności nerek.

Zatrzymanie płynów w organizmie, obrzęki i nadciśnienie

Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych hamujących wytwarzanie prostaglandyn, u pacjentów przyjmujących etorykoksyby obserwowano zatrzymanie płynów, obrzęki i nadciśnienie. Stosowanie wszystkich niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), w tym etorykoksybu, może być związane z wystąpieniem lub nawrotem zastoinowej niewydolności serca. W celu uzyskania informacji dotyczących zależnej od dawki odpowiedzi na etorykoksyby patrz punkt 5.1. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego u pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono niewydolność serca, zaburzenia czynności lewej komory serca lub nadciśnienie tętnicze krwi oraz u pacjentów z istniejącymi już obrzękami, niezależnie od ich przyczyny. W przypadku pogorszenia stanu zdrowia tych pacjentów, należy podjąć odpowiednie czynności, w tym przerwać stosowanie etorykoksybu.

Stosowanie etorykoksybu może być związane z częstszymi przypadkami wystąpienia oraz zwiększonym nasileniem nadciśnienia tętniczego w porównaniu z innymi NLPZ i selektywnymi inhibitorami COX-2, zwłaszcza po zastosowaniu dużych dawek. Z tego względu, przed rozpoczęciem leczenia etorykoksybem należy kontrolować nadciśnienie tętnicze (patrz punkt 4.3) oraz zwrócić szczególną uwagę na konieczność monitorowania ciśnienia tętniczego krwi podczas leczenia etorykoksybem. Ciśnienie tętnicze krwi należy sprawdzać w ciągu dwóch tygodni od rozpoczęcia leczenia i okresowo w późniejszym okresie. Jeśli zwiększy się znacząco ciśnienie tętnicze krwi, należy rozważyć alternatywną metodę leczenia.

Wpływ na wątrobę

W badaniach klinicznych u około 1% pacjentów leczonych przez okres do jednego roku etorykoksybem w dawce 30 mg, 60 mg lub 90 mg na dobę, nastąpiło zwiększenie aktywności

aminotransferazy alaninowej (ALT) i (lub) aminotransferazy asparaginianowej (AST) (około trzykrotne lub większe przekroczenie górnej granicy normy).

Każdy pacjent, u którego wystąpiły podmiotowe i (lub) przedmiotowe objawy, wskazujące na zaburzenia czynności wątroby lub u którego wystąpiły nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby powinien być kontrolowany. Jeśli wystąpią objawy niewydolności wątroby lub nieprawidłowe wyniki utrzymają się (ponad trzykrotne przekroczenie górnej granicy normy), należy przerwać stosowanie etorykoksylu.

Ogólne

Jeżeli podczas leczenia wystąpi pogorszenie czynności któregośkolwiek z opisanych powyżej układów narządów, należy podjąć właściwe postępowanie lecznicze i rozważyć przerwanie leczenia etorykoksylu. Należy zapewnić odpowiednią opiekę medyczną podczas stosowania etorykoksylu u osób w podeszłym wieku oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, wątroby lub serca.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania etorykoksylu u pacjentów odwodnionych. Wskazane jest podawanie pacjentom płynów przed rozpoczęciem leczenia etorykoksylu.

Po wprowadzeniu do obrotu, podczas stosowania NLPZ i niektórych selektywnych inhibitorów COX-2 bardzo rzadko obserwowano występowanie ciężkich reakcji skórnych, w niektórych przypadkach kończące się zgonem, w tym złuszczonego zapalenia skóry, zespołu Stevensa-Johnsona i toksycznego martwiczego oddzielenia się naskórka (patrz punkt 4.8). Ryzyko wystąpienia tych działań jest prawdopodobnie największe na początku terapii, a większość powikłań występuje w ciągu pierwszego miesiąca leczenia. Zgłaszano występowanie ciężkich reakcji nadwrażliwości (takich jak anafilaksja i obrzęk naczynioruchowy) u pacjentów przyjmujących etorykoksyl (patrz punkt 4.8). Stosowanie niektórych selektywnych inhibitorów COX-2 było związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia reakcji skórnych u pacjentów, u których występowała alergia na jakiegokolwiek leki w wywiadzie. Należy przerwać stosowanie etorykoksylu w wypadku wystąpienia pierwszych objawów wysypki skórnej, zmian na błonach śluzowych lub jakiegokolwiek innych objawów nadwrażliwości.

Etorykoksyl może maskować gorączkę i inne objawy stanu zapalnego.

Należy zachować ostrożność stosując etorykoksyl jednocześnie z warfaryną lub innymi doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi (patrz punkt 4.5).

Stosowanie etorykoksylu, jak i innych produktów leczniczych będących inhibitorami cyklooksygenazy / syntezy prostaglandyn nie jest zalecane u kobiet planujących zajść w ciążę (patrz punkty 4.6, 5.1 i 5.3).

Tabletki produktu leczniczego Etoricoxib Zydus zawierają laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Doustne leki przeciwzakrzepowe: U osób przyjmujących warfarynę przez długi okres czasu, podawanie etorykoksylu w dawce 120 mg na dobę było związane ze zwiększeniem międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego (ang. International Normalized Ratio, INR) czasu protrombinowego o około 13%. W związku z tym, należy monitorować INR czasu protrombinowego u pacjentów otrzymujących leki o działaniu przeciwzakrzepowym, szczególnie w pierwszych dniach leczenia etorykoksylu lub po zmianie jego dawki (patrz punkt 4.4).

Leki moczopędne, inhibitory konwertazy angiotensyny (inhibitory ACE) i antagoniści angiotensyny II: NLPZ mogą osłabiać działanie leków moczopędnych i innych leków przeciwnadciśnieniowych. U niektórych pacjentów z zaburzoną czynnością nerek (np. u pacjentów odwodnionych lub u pacjentów w podeszłym wieku z zaburzoną czynnością nerek) jednoczesne podawanie inhibitora ACE

lub antagonisty angiotensyny II i leków hamujących cyklooksygenazę może powodować dalsze, zwykle odwracalne, zaburzenia czynności nerek, włączając w to ostrą niewydolność nerek. Należy rozważyć możliwość wystąpienia interakcji u pacjentów stosujących etorykoksyb jednocześnie z inhibitorami konwertazy angiotensyny lub antagonistami angiotensyny II. Dlatego połączenie tych leków należy stosować ostrożnie, zwłaszcza u osób starszych. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni. Należy rozważyć również rozpoczęcie monitorowania czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego, a także okresowo w późniejszym okresie.

Kwas acetylosalicylowy: W badaniu przeprowadzonym z udziałem zdrowych ochotników stwierdzono, że w stanie równowagi stacjonarnej etorykoksyb w dawce 120 mg raz na dobę, nie wpływał na działanie antyagregacyjne kwasu acetylosalicylowego (81 mg raz na dobę). Etorykoksyb może być stosowany jednocześnie z małymi dawkami kwasu acetylosalicylowego podawanymi profilaktycznie w chorobach układu krążenia. Jednakże, jednoczesne stosowanie kwasu acetylosalicylowego w małych dawkach i etorykoksybu może zwiększyć, w porównaniu do stosowania samego etorykoksybu, częstość występowania owrzodzeń przewodu pokarmowego lub innych zaburzeń. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania etorykoksybu z kwasem acetylosalicylowym w dawkach *większych* niż stosowane w profilaktyce chorób układu krążenia lub z innymi lekami z grupy NLPZ (patrz punkt 5.1 oraz 4.4).

Cyklosporyna i takrolimus: Nie badano interakcji tych leków z etorykoksybem, jednakże jednoczesne stosowanie cyklosporyny lub takrolimusu z lekami z grupy NLPZ może nasilać działanie nefrotoksyczne cyklosporyny lub takrolimusu. Należy monitorować czynność nerek podczas jednoczesnego podawania etorykoksybu z którymkolwiek z tych leków.

Interakcje farmakokinetyczne

Wpływ etorykoksybu na parametry farmakokinetyczne innych leków:

Lit: Leki z grupy NLPZ powodują zmniejszenie wydalania litu przez nerki i w związku z tym zwiększenie stężenia litu w osoczu. Jeśli jest to konieczne, należy kontrolować stężenie litu we krwi i dostosować jego dawkę zarówno podczas skojarzonego stosowania, jak i po odstawieniu leku z grupy NLPZ.

Metotreksat: Przeprowadzono dwa badania, w których u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów przyjmujących metotreksat raz na tydzień w dawkach od 7,5 mg do 20 mg stosowano etorykoksyb w dawce 60 mg, 90 mg lub 120 mg raz na dobę, przez 7 dni. Etorykoksyb w dawkach 60 mg i 90 mg nie wpływał na stężenie metotreksatu w osoczu ani na klirens nerkowy metotreksatu. W jednym badaniu, etorykoksyb w dawce 120 mg nie wpływał na farmakokinetykę metotreksatu, jednak w drugim badaniu, etorykoksyb w dawce 120 mg zwiększał stężenie metotreksatu w osoczu o 28% i zmniejszał klirens nerkowy metotreksatu o 13%. Należy dokładnie kontrolować pacjentów w kierunku toksyczności związanej z jednoczesnym podawaniem etorykoksybu i metotreksatu.

Doustne środki antykoncepcyjne: Podczas jednoczesnego stosowania przez 21 dni etorykoksybu w dawce 60 mg oraz doustnego środka antykoncepcyjnego zawierającego 35 mikrogramów etynyloestradiolu (EE) oraz 0,5 do 1 mg noretyndronu, stwierdzono zwiększenie wartości $AUC_{0-24 \text{ godz.}}$ w stanie równowagi stacjonarnej dla EE o 37%. Etorykoksyb podawany w dawce 120 mg z tym samym doustnym środkiem antykoncepcyjnym, jednocześnie lub w odstępie 12 godzin, wpływał na zwiększenie wartości $AUC_{0-24 \text{ godz.}}$ w stanie stacjonarnym dla EE o 50% do 60%. Przy wyborze doustnego środka antykoncepcyjnego do stosowania łącznie z etorykoksybem, należy rozważyć zwiększenie stężenia EE. Wzrost ekspozycji na EE może zwiększać częstość działań niepożądanych związanych ze stosowaniem doustnych środków antykoncepcyjnych (np. żylne incydenty zakrzepowe u kobiet z grupy ryzyka).

Hormonalna terapia zastępcza (HTZ): Podczas stosowania hormonalnej terapii zastępczej zawierającej skoniugowane estrogeny (np. produkt PREMARIN w dawce 0,625 mg) jednocześnie z etorykoksybem w dawce 120 mg przez 28 dni, stwierdzono zwiększenie średniej wartości $AUC_{0-24 \text{ godz.}}$ w stanie stacjonarnym dla nieskoniugowanego estronu (41%), ekwiliny (76%) oraz 17- β -estradiolu (22%). Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu etorykoksybu w dawkach 30 mg, 60 mg i

90 mg podczas długotrwałej terapii. Podawanie etorykoksybu w dawce 120 mg powodowało wzrost ekspozycji ($AUC_{0-24 \text{ godz.}}$) na estrogenowe komponenty produktu PREMARIN mniejszy niż połowa wzrostu ekspozycji w przypadku zwiększenia dawki produktu PREMARIN w monoterapii z 0,625 do 1,25 mg. Znaczenie kliniczne tych danych nie jest znane, i nie przeprowadzono badań dotyczących podawania większych dawek produktu PREMARIN jednocześnie z etorykoksybem. Przy wyborze pomenopauzalnej hormonalnej terapii zastępczej do stosowania jednocześnie z etorykoksybem, należy uwzględnić zwiększenie stężenia estrogenów. Zwiększenie stężenia estrogenów może zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z HTZ.

Prednizon/prednizolon: W badaniach klinicznych dotyczących interakcji, etorykoksyb nie wywierał klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę prednizonu/prednizolonu.

Digoksyna: Etorykoksyb podawany zdrowym ochotnikom w dawce 120 mg raz na dobę, przez 10 dni, nie wpływał na wartość $AUC_{0-24 \text{ godz.}}$ digoksyny w stanie stacjonarnym, ani na jej wydalanie przez nerki. Stwierdzono zwiększenie stężenia maksymalnego (C_{max}) digoksyny (o około 33%). Na ogół nie miało to znaczenia u większości pacjentów. Niemniej jednak, pacjentów, u których istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia działania toksycznego digoksyny, należy obserwować podczas jednoczesnego stosowania digoksyny z etorykoksybem.

Wpływ etorykoksybu na substancje czynne metabolizowane z udziałem sulfotransferaz
Etorykoksyb jest inhibitorem ludzkiej sulfotransferazy, szczególnie jej izoenzymu SULT1E1. Wykazano, że etorykoksyb zwiększa stężenie etynyloestradiolu w surowicy. Obecnie dostępnych jest niewiele danych dotyczących działania sulfotransferaz i trwają badania nad znaczeniem klinicznym tych enzymów dla metabolizmu wielu substancji czynnych. W związku z tym, zalecane jest zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania etorykoksybu z innymi substancjami czynnymi, metabolizowanymi w pierwszej kolejności przy udziale sulfotransferaz (np. salbutamol w postaci doustnej, minoksydyl).

Wpływ etorykoksybu na substancje czynne metabolizowane z udziałem izoenzymów cytochromu P
Na podstawie badań *in vitro* stwierdzono, że nie należy spodziewać się, że etorykoksyb hamuje aktywność izoenzymów cytochromu P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 oraz 3A4. W badaniu z udziałem zdrowych ochotników, u których stosowano etorykoksyb w dawce 120 mg raz na dobę, nie stwierdzono zmian w aktywności wątrobowego izoenzymu CYP3A4, zgodnie z oceną na podstawie testu oddechowego po podaniu erytromycyny.

Wpływ innych substancji czynnych na farmakokinetykę etorykoksybu
Główny szlak metaboliczny etorykoksybu jest zależny od enzymów CYP. Metabolizm etorykoksybu *in vivo* zachodzi z udziałem CYP3A4. Badania *in vitro* wskazują, że CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 oraz CYP2C19 również mogą katalizować procesy głównego szlaku metabolicznego etorykoksybu, jednak ich udział nie został określony ilościowo w badaniach *in vivo*.

Ketokonazol: Ketokonazol, silny inhibitor CYP3A4, podawany zdrowym ochotnikom w dawce 400 mg raz na dobę, przez 11 dni, nie wpływał w sposób klinicznie istotny na farmakokinetykę pojedynczej dawki 60 mg etorykoksybu (zwiększenie AUC o 43%).

Worykonazol i mikonazol: Podczas jednoczesnego stosowania etorykoksybu i doustnego worykonazolu lub miejscowego mikonazolu w postaci żelu doustnego, które są silnymi inhibitorami CYP3A4, następował niewielki wzrost ekspozycji na etorykoksyb. W oparciu o dostępne dane nie uważa się tych objawów za klinicznie istotne.

Ryfampicyna: Podczas jednoczesnego stosowania etorykoksybu i ryfampicyny, będącej silnym induktorem enzymów układu CYP, następowało zmniejszenie stężenia etorykoksybu w osoczu o 65%. Z tego względu podczas jednoczesnego stosowania etorykoksybu i ryfampicyny może dojść do nawrotu objawów choroby. Pomimo to nie należy zwiększać dawki etorykoksybu, gdyż nie przeprowadzono badań dotyczących podawania produktu w dawkach większych od zalecanych w połączeniu z ryfampicyną w poszczególnych wskazaniach (patrz punkt 4.2).

Leki zubożniające: Leki zubożniające nie mają klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę etorykoksylu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania etorykoksylu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Nie jest znane potencjalne niebezpieczeństwo dotyczące stosowania u kobiet w ciąży. Stosowanie etorykoksylu, podobnie jak innych leków hamujących syntezę prostaglandyn, może skutkować słabą czynnością skurczową macicy oraz przedwczesnym zamknięciem przewodu tętniczego (*ductus arteriosus*) w ostatnim trymestrze ciąży. Etorykoksyl jest przeciwwskazany do stosowania u kobiet w ciąży (patrz punkt 4.3). Jeżeli podczas leczenia kobieta zajdzie w ciążę, należy przerwać stosowanie etorykoksylu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy etorykoksyl przenika do mleka ludzkiego. Etorykoksyl przenika do mleka karmiących szczurów. Kobiety stosujące etorykoksyl nie mogą karmić piersią (patrz punkty 4.3 oraz 5.3).

Płodność

Nie zaleca się stosowania etorykoksylu, podobnie jak innych leków będących inhibitorami COX-2, u kobiet planujących zajście w ciążę.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu etorykoksylu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Jeżeli u pacjenta podczas przyjmowania etorykoksylu wystąpią zawroty głowy lub senność, powinien on wstrzymać się od prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania etorykoksylu określono w badaniach klinicznych obejmujących grupę 7 152 osób, w tym 4 614 pacjentów z ChZS, RZS, przewlekłym bólem okolicy lędźwiowo-krzyżowej lub zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa (około 600 pacjentów z ChZS lub RZS leczono przez okres jednego roku lub dłużej).

W badaniach klinicznych obserwowano podobny profil działań niepożądanych u pacjentów z ChZS i u pacjentów z RZS leczonych etorykoksylem przez okres jednego roku lub dłużej.

W badaniu klinicznym dotyczącym dny moczanowej o ostrym przebiegu pacjenci byli leczeni etorykoksylem w dawce 120 mg raz na dobę przez osiem dni. Działania niepożądane obserwowane w tym badaniu były zbliżone do obserwowanych w badaniu dotyczącym ChZS, RZS i przewlekłego bólu okolicy lędźwiowo-krzyżowej.

W ramach programu analizy wyników dotyczących bezpieczeństwa dla układu sercowo-naczyniowego na podstawie danych zebranych w ramach trzech badań prowadzonych z grupą kontrolną przyjmującą aktywny komparator, 17 412 pacjentów z ChZS lub RZS leczonych było etorykoksylem (60 mg lub 90 mg) przez okres wynoszący średnio około 18 miesięcy. Dane dotyczące bezpieczeństwa oraz szczegóły programu przedstawiono w punkcie 5.1.

W badaniu klinicznym dotyczącym ostrego bólu pooperacyjnego szczęki po zabiegach chirurgicznych w którym wzięło udział 614 pacjentów leczonych etorykoksylem (90 mg lub 120 mg), profil działań niepożądanych był podobny do zgłaszanego w przypadku badań łączonych, dotyczących ChZS, RZS oraz przewlekłego bólu okolicy lędźwiowo-krzyżowej.

Tabularyczne zestawienie objawów niepożądanych

Poniżej wymieniono działania niepożądane zgłaszane z częstością większą niż w przypadku placebo w badaniach klinicznych u pacjentów z ChZS, RZS, przewlekłym bólem okolicy lędźwiowo-krzyżowej lub zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa leczonych etorykoksybem w dawce 30 mg, 60 mg lub 90 mg do maksymalnej zalecanej dawki, przez okres do 12 tygodni, w badaniach w ramach programu MEDAL przez nie dłużej niż 3½ roku, w krótkoterminowych badaniach trwających do 7 dni dotyczących ostrego bólu lub po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu (patrz Tabela 1).

Kategorie częstości określone dla każdego z działań niepożądanych na podstawie zgłaszanej w badaniach klinicznych częstości występowania:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 1:

Klasyfikacja układów i narządów	Nazwa działań niepożądanych	Kategoria częstości
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>	suchy zębodół	Często
	zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit, infekcje górnych dróg oddechowych, infekcje układu moczowego	Niezbyt często
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	niedokrwistość (związana przede wszystkim z krwawieniami z przewodu pokarmowego), zmniejszenie liczby leukocytów, zmniejszenie liczby płytek krwi	Niezbyt często
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	reakcje nadwrażliwości ^{†B}	Niezbyt często
	obrzęk naczynioruchowy, reakcje anafilaktyczne lub anafilaktoidalne w tym wstrząs [†]	Rzadko
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	obrzęki, zatrzymanie płynów	Często
	zwiększony lub zmniejszony apetyt, zwiększenie masy ciała	Niezbyt często
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	lęk, depresja, zmniejszona sprawność umysłowa, halucynacje [†]	Niezbyt często
	dezorientacja [†] , niepokój [†]	Rzadko
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	zawroty głowy, ból głowy	Często
	zaburzenia smaku, bezsensowność, parestezje lub niedoczulica, sensowność	Niezbyt często
<i>Zaburzenia oka</i>	niewyraźne widzenie, zapalenie spojówek	Niezbyt często
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>	szumy uszne, zawroty głowy	Niezbyt często

Klasyfikacja układów i narządów	Nazwa działań niepożądanych	Kategoria częstości
<i>Zaburzenia serca</i>	kołatanie serca, arytmia [‡]	Często
	migotanie przedsionków, tachykardia [‡] , zastoinowa niewydolność serca, nieswoiste zmiany w zapisie EKG, dusznica bolesna [‡] , zawał mięśnia sercowego [§]	Niezbyt często
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	nadciśnienie tętnicze	Często
	uderzenia gorąca, incydenty w obrębie naczyń mózgowych [§] , przemijający napad niedokrwienny [‡] , przełom nadciśnieniowy [‡] , zapalenie naczyń [‡]	Niezbyt często
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	skurcz oskrzeli [‡]	Często
	kaszel, duszność, krwawienie z nosa	Niezbyt często
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	ból brzucha	Bardzo często
	zaparcia, wzdęcia, zapalenie błony śluzowej żołądka, refluks żołądkowy, biegunka, niestrawność, dyskomfort w nadbrzuszu, nudności, wymioty, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej	Często
	wzdęcia jamy brzusznej, zmiana pracy jelit, suchość błony śluzowej jamy ustnej, owrzodzenie żołądka i dwunastnicy, włączając w to perforację przewodu pokarmowego i krwawienia, zespół drażliwego jelita, zapalenie trzustki [‡]	Niezbyt często
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	zwiększenie aktywności ALT, zwiększenie aktywności AST	Często
	zapalenie wątroby [‡]	Rzadko
	niewydolność wątroby [‡] , żółtaczką [‡]	Rzadko [‡]
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	wybroczyny	Często
	obrzęk twarzy, świąd, wysypka, rumień [‡] , pokrzywka [‡]	Niezbyt często
	zespół Stevensa-Johnsona [‡] , toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka [‡] , wykwity pępekowe o stałej lokalizacji [‡]	Rzadko [‡]
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki</i>	kurcze mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe, sztywność mięśni	Niezbyt często

Klasyfikacja układów i narządów	Nazwa działań niepożądanych	Kategoria częstości
<i>łącznie</i>		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	białkomocz, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, zaburzenia czynności nerek, w tym niewydolność nerek [‡] (patrz punkt 4.4)	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	osłabienie, zmęczenie, objawy grypopodobne	Często
	ból w klatce piersiowej	Niezbyt często
Badania diagnostyczne	zwiększenie stężenia azotu mocznikowego w surowicy krwi, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej, hiperkaliemia, zwiększenie stężenia kwasu moczowego	Niezbyt często
	zmniejszenie stężenia sodu we krwi	Rzadko

[‡] To działanie niepożądane zostało rozpoznane w czasie badań prowadzonych po wprowadzeniu produktu do obrotu. Częstość występowania została oszacowana w oparciu o najwyższą częstość obserwowaną we wszystkich badaniach klinicznych dotyczących danego wskazania i zatwierdzonej dawki.

[†] Kategoria częstości „Rzadko” została zdefiniowana zgodnie z zaleceniami Charakterystyki Produktu Leczniczego (Wersja 2, wrzesień 2009) w oparciu o oszacowaną górną granicę 95% zakresu ufności dla 0 zdarzeń, przy znanej liczbie pacjentów leczonych etorykoksybem, w analizie danych pochodzących z połączonych wyników badań fazy III dotyczących danego wskazania i zatwierdzonej dawki. (n=15 470).

[§] Stwierdzenie Nadwrażliwość obejmuje takie stwierdzenia jak „alergia”, „reakcja alergiczna na lek”, „nadwrażliwość na lek”, „nadwrażliwość”, „nadwrażliwość NOS”, „reakcje nadwrażliwości” oraz „niespecyficzne reakcje alergiczne”.

[§] Na podstawie analiz opartych na długookresowych badaniach klinicznych z aktywną grupą kontrolną, kontrolowanych z wykorzystaniem placebo wykazano, że podawanie selektywnych inhibitorów COX-2 było związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia ciężkich zakrzepowych incydentów sercowo-naczyniowych, w tym zawału mięśnia sercowego i udaru mózgu. Na podstawie istniejących danych można stwierdzić, że całkowite ryzyko zwiększenia wystąpienia takich zdarzeń ponad 1% rocznie jest mało prawdopodobne (niezbyt często).

Podczas stosowania leków z grupy NLPZ odnotowano następujące działania niepożądane, których wystąpienia nie można wykluczyć podczas podawania etorykoksybu: nefrotoksyczność, w tym śródmiąższowe zapalenie nerek i zespół nerczycowy.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel: + 48 22 49 21 301

Fax: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

W próbach klinicznych podanie pojedynczych dawek etorykoksylu do 500 mg oraz dawki powtarzanej do 150 mg na dobę przez 21 dni nie powodowało istotnych objawów toksyczności. Istnieją doniesienia o ostrym przedawkowaniu etorykoksylu, chociaż w większości przypadków nie zgłaszano występowania działań niepożądanych. Najczęściej obserwowane działania niepożądane odpowiadały profilowi bezpieczeństwa etorykoksylu (np. zdarzenia żołądkowo-jelitowe, zdarzenia niepożądane związane z zaburzeniami czynności serca i nerek).

W razie przedawkowania uzasadnione jest zastosowanie standardowych metod wspomagających, np. usunięcie niewchłoniętego materiału z układu pokarmowego, obserwacja kliniczna pacjenta oraz, jeśli jest to konieczne, zastosowanie leczenia wspomagającego.

Etorykoksyl nie jest usuwany podczas hemodializy, nie wiadomo, czy jest możliwe usunięcie etorykoksylu za pomocą dializy otrzewnowej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne, niesteroidowe, koksylu, kod ATC: M01 AH05

Mechanizm działania

Etorykoksyl jest doustnym, wybiórczym w zakresie dawek klinicznych, inhibitorem cyklooksygenazy-2 (COX-2).

W badaniach z zakresu farmakologii klinicznej produkt leczniczy Etoricoxib Zydus w dawkach do 150 mg na dobę powodował zależne od dawki hamowanie COX-2 bez hamowania COX-1.

Etorykoksyl nie hamował syntezy prostaglandyn w żołądku i nie wpływał na czynność płytek krwi.

Cyklooksygenaza jest enzymem odpowiedzialnym za powstawanie prostaglandyn. Znane są dwa izoenzymy cyklooksygenazy: COX-1 oraz COX-2. Wykazano, że COX-2 jest izoenzymem indukowanym przez czynniki powodujące stan zapalny i jest odpowiedzialny za syntezę prostanoidowych mediatorów powstania bólu, stanu zapalnego i gorączki. COX-2 uczestniczy także w procesie owulacji, zagnieżdżenia się komórki jajowej, zamknięcia przewodu tętniczego u płodu oraz regulacji czynności nerek i czynności ośrodkowego układu nerwowego (indukowanie gorączki, odczuwanie bólu, funkcje poznawcze). Może także brać udział w gojeniu się wrzodów. COX-2 wykryto w tkankach otaczających wrzody żołądka, lecz nie ustalono związku z procesem gojenia się tych wrzodów u ludzi.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność

U pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów (ChZS) etorykoksyl w dawce 60 mg raz na dobę powodował istotną poprawę w zakresie odczuwanego bólu oraz oceny przebiegu choroby przez pacjenta. Ten korzystny wynik działania produktu leczniczego obserwowano już w drugiej dobie leczenia i utrzymywał się on do 52 tygodni. Badania przeprowadzone z etorykoksylem stosowanym raz na dobę w dawce 30 mg, wykazały większą skuteczność w porównaniu do placebo w okresie leczenia przez 12 tygodni (stosując ocenę podobną jak w powyżej opisanych badaniach). W badaniach z zastosowaniem różnych dawek, etorykoksyl w dawce 60 mg wykazywał znacznie większą poprawę niż w dawce 30 mg dla wszystkich 3 pierwszorzędowych punktów końcowych w okresie 6 tygodni leczenia. Nie przeprowadzono badań z zastosowaniem etorykoksylu w dawce 30 mg, w leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawów rąk.

U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) etorykoksyl w dawce 90 mg raz na dobę powodował istotną poprawę w zakresie odczuwanego bólu, stanu zapalnego i możliwości poruszania

się. Korzystny efekt działania produktu utrzymywał się w czasie 12 tygodni leczenia.

U pacjentów doświadczających incydentów zaostrzenia stanu zapalnego stawów w przebiegu dny moczanowej etorykoksyb stosowany w dawce 120 mg raz na dobę, przez 8 dni łagodził umiarkowany i ciężki ból stawów oraz stan zapalny porównywalnie do indometacyny stosowanej w dawce 50 mg, trzy razy na dobę. Zmniejszenie nasilenia bólu obserwowano już po czterech godzinach od rozpoczęcia leczenia.

U pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa etorykoksyb w dawce 90 mg raz na dobę powodował znamienne poprawę w zakresie zmniejszenia bólu kręgosłupa, stanu zapalnego, zeszywnienia oraz poprawę czynnościową. Kliniczną korzyść ze stosowania etorykoksybu obserwowano już w drugim dniu po rozpoczęciu leczenia i utrzymywała się ona przez cały 52-tygodniowy czas leczenia.

W badaniu klinicznym dotyczącym bólu pooperacyjnego szczęki etorykoksyb 90 mg był podawany raz dziennie przez maksymalnie trzy dni. W podgrupie pacjentów z bólem o umiarkowanym nasileniu na początku badania, etorykoksyb 90 mg wykazywał podobne działanie przeciwbólowe do ibuprofenu 600 mg (16,11 vs. 16,39; $P=0,722$), i silniejsze działanie od paracetamolu / kodeiny 600 mg/60 mg (11,00; $P<0,001$) i placebo (6,84; $P<0,001$), zgodnie z wynikami uzyskanymi na podstawie odczuwanej całkowitej ulgi w bólu w czasie pierwszych 6 godzin (TOPAR6). Odsetek pacjentów zgłaszających stosowanie dodatkowego, ratunkowego leczenia w czasie pierwszych 24 godzin wyniósł 40,8% dla etorykoksybu 90 mg, 25,5% dla ibuprofenu 600 mg Q6h, oraz 46,7% dla paracetamolu / kodeiny 600 mg/60 mg Q6h w porównaniu do 76,2% dla placebo. W tym badaniu mediana momentu rozpoczęcia działania (odczuwalne ustąpienie bólu) etorykoksybu 90 mg wynosiła 28 minut od podania dawki.

Bezpieczeństwo

Wielonarodowościowy program dotyczący długotrwałego stosowania etorykoksybu i diklofenaku w zapaleniu stawów (MEDAL)

Program MEDAL był prospektywnym programem analizy wyników dotyczących bezpieczeństwa dla układu sercowo-naczyniowego na podstawie danych zebranych z trzech badań - MEDAL, EDGE II oraz EDGE - z randomizacją, podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną leczoną aktywnym komparatorem.

Badanie MEDAL dotyczyło wyników uzyskanych dla układu sercowo-naczyniowego pod względem występowania punktu końcowego, przeprowadzono je z udziałem 17 804 pacjentów z ChZS oraz 5 700 pacjentów z RZS, którzy przyjmowali etorykoksyb w dawce 60 mg (ChZS) lub 90 mg (ChZS oraz RZS) albo diklofenak w dawce 150 mg na dobę przez okres trwający średnio 20,3 miesiąca (maksymalnie 42,3 miesiąca, mediana 21,3 miesiąca). W badaniu rejestrowano wyłącznie ciężkie działania niepożądane oraz przypadki przerwania leczenia z powodu wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych.

W badaniach EDGE i EDGE II porównywano tolerancję przez układ żołądkowo-jelitowy etorykoksybu w porównaniu z diklofenakiem. Do badania EDGE włączono 7 111 pacjentów z ChZS, którzy przyjmowali etorykoksyb w dawce 90 mg na dobę (dawka przekraczająca 1,5 razy dawkę zalecaną do stosowania w ChZS) lub diklofenak w dawce 150 mg na dobę przez okres średnio 9,1 miesiąca (maksymalnie 16,6 miesiąca, mediana 11,4 miesiąca). Do badania EDGE II włączono 4 086 pacjentów z RZS, którzy przyjmowali etorykoksyb w dawce 90 mg na dobę lub diklofenak w dawce 150 mg na dobę przez okres wynoszący średnio 19,2 miesiąca (maksymalnie 33,1 miesiąca, mediana 24 miesiące).

W łączonym programie MEDAL, 34 701 pacjentów z ChZS lub RZS leczono przez okres średnio 17,9 miesiąca (maksymalnie 42,3 miesiąca, mediana 16,3 miesiąca), przy czym w przypadku około 12 800 pacjentów okres leczenia trwał dłużej niż 24 miesiące. U pacjentów włączonych do programu stwierdzono na początku badania występowanie różnorodnych czynników ryzyka dla układu sercowo-naczyniowego i żołądkowo-jelitowego. Z programu wykluczono pacjentów po niedawno przeżytym zawałe mięśnia sercowego oraz tych, u których w okresie 6 miesięcy poprzedzających włączenie do

badania wykonano operację pomostowania tętnicy wieńcowej bądź przezskórną interwencję wieńcową. Podczas badań dozwolone było stosowanie leków gastroprotektyjnych oraz aspiryny w małej dawce.

Bezpieczeństwo całkowite

Nie stwierdzono znaczącej różnicy w zakresie częstości występowania zakrzepowych zdarzeń sercowo-naczyniowych dla etorykoksylu i diklofenaku. Działania niepożądane związane z zaburzeniami czynności serca i nerek obserwowano częściej w przypadku stosowania etorykoksylu niż diklofenaku, a efekt ten był zależny od dawki (patrz odpowiednie wyniki poniżej). Działania niepożądane w obrębie układu żołądkowo-jelitowego i wątroby obserwowano znacznie częściej w przypadku stosowania diklofenaku niż etorykoksylu. Częstość występowania działań niepożądanych w badaniach EDGE i EDGE II oraz działań niepożądanych uznanych za ciężkie lub skutkujących przerwaniem leczenia w badaniu MEDAL była większa w przypadku stosowania etorykoksylu niż diklofenaku.

Dane dotyczące bezpieczeństwa dla układu sercowo-naczyniowego

Częstość występowania potwierdzonych ciężkich działań niepożądanych w postaci zakrzepowych zdarzeń sercowo-naczyniowych (obejmujących zdarzenia sercowe, naczyniowo-mózgowe i w obrębie naczyń obwodowych) była porównywalna w grupie otrzymującej etorykoksyl i w grupie leczonej diklofenakiem, a dane przedstawiono w tabeli poniżej. Nie stwierdzono znaczących statystycznie różnic w zakresie częstości występowania zdarzeń zakrzepowych dla etorykoksylu i diklofenaku w żadnej z badanych podgrup obejmujących kategorie pacjentów w całym zakresie wyjściowych czynników ryzyka dla układu sercowo-naczyniowego. Rozpatrywane oddzielnie wartości ryzyka względnego dla potwierdzonych ciężkich działań niepożądanych w postaci zakrzepowych zdarzeń sercowo-naczyniowych dla etorykoksylu w dawce 60 mg lub 90 mg w porównaniu z diklofenakiem w dawce 150 mg były podobne.

Tabela 2: Częstości występowania potwierdzonych zakrzepowych zdarzeń sercowo-naczyniowych (dane z łączonego programu MEDAL)			
	Etorykoksyl (N=16819) 25836 pacjento-lat	Diklofenak (N=16483) 24766 pacjento-lat	Porównanie pomiędzy leczonymi grupami
	Częstość † (95% CI)	Częstość † (95% CI)	Ryzyko względne (95% CI)
Potwierdzone ciężkie działania niepożądane w postaci zakrzepowych zdarzeń sercowo-naczyniowych			
Zgodnie z protokołem	1,24 (1,11; 1,38)	1,30 (1,17; 1,45)	0,95 (0,81; 1,11)
Zgodnie z planem leczenia	1,25 (1,14; 1,36)	1,19 (1,08; 1,30)	1,05 (0,93; 1,19)
Potwierdzone zdarzenia sercowe			
Zgodnie z protokołem	0,71 (0,61; 0,82)	0,78 (0,68; 0,90)	0,90 (0,74; 1,10)
Zgodnie z planem leczenia	0,69 (0,61; 0,78)	0,70 (0,62; 0,79)	0,99 (0,84; 1,17)
Potwierdzone zdarzenia naczyniowo-mózgowe			
Zgodnie z protokołem	0,34 (0,28; 0,42)	0,32 (0,25; 0,40)	1,08 (0,80; 1,46)
Zgodnie z planem leczenia	0,33 (0,28; 0,39)	0,29 (0,24; 0,35)	1,12 (0,87; 1,44)
Potwierdzone zdarzenia w obrębie naczyń obwodowych			
Zgodnie z protokołem	0,20 (0,15; 0,27)	0,22 (0,17; 0,29)	0,92 (0,63; 1,35)
Zgodnie z planem leczenia	0,24 (0,20; 0,30)	0,23 (0,18; 0,28)	1,08 (0,81; 1,44)
†Liczba zdarzeń na 100 pacjento-lat; CI = przedział ufności N = całkowita liczba pacjentów włączonych do populacji zgodnej z protokołem			
Zgodnie z protokołem: wszystkie zdarzenia w trakcie badania lub w ciągu 14 dni po przerwaniu leczenia (z wyłączeniem: pacjentów, którzy w tym czasie przyjęli < 75 % ilości zaplanowanej badanego leku lub którzy przez > 10% czasu przyjmowali nieobjęte badaniem produkty lecznicze z grupy NLPZ).			

Zgodnie z planem leczenia: wszystkie potwierdzone zdarzenia do końca badania (łącznie z pacjentami potencjalnie narażonymi na interwencje nieobjęte badaniem w następstwie przerwania leczenia badanym lekiem). Całkowita liczba losowo wybranych pacjentów, n = 17 412 dla grupy leczonej etorykoksybem oraz 17 289 dla grupy leczonej diklofenakiem.

Śmiertelność z powodów sercowo-naczyniowych, jak również śmiertelność całkowita, były zbliżone w grupie leczonej etorykoksybem i w grupie leczonej diklofenakiem.

Zdarzenia związane z zaburzeniami czynności serca i nerek:

U około 50% pacjentów włączonych do badania MEDAL stwierdzono w punkcie wyjścia nadciśnienie tętnicze w wywiadzie. W badaniu częstość występowania przypadków przerwania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych związanych z nadciśnieniem była większa w sposób statystycznie istotny wśród pacjentów leczonych etorykoksybem niż wśród pacjentów przyjmujących diklofenak. Częstość występowania działań niepożądanych związanych z zastoinową niewydolnością serca (przerwanie leczenia i wystąpienia ciężkich zdarzeń) była zbliżona w grupie otrzymującej etorykoksyby w dawce 60 mg i w grupie leczonej diklofenakiem w dawce 150 mg, jednakże była większa w grupie otrzymującej etorykoksyby w dawce 90 mg w porównaniu z grupą leczoną diklofenakiem w dawce 150 mg (statystycznie istotna dla etorykoksybu w dawce 90 mg w porównaniu z diklofenakiem w dawce 150 mg dla grupy z ChZS w badaniu MEDAL). Częstość występowania potwierdzonych działań niepożądanych związanych z zastoinową niewydolnością serca (zdarzeń, które były ciężkie i skutkowały hospitalizacją lub wizytą w izbie przyjęć) była nieistotnie statystycznie większa w grupie leczonej etorykoksybem niż w grupie leczonej diklofenakiem w dawce 150 mg. Efekt ten był zależny od dawki. Częstość występowania przypadków przerwania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych związanych z obrzękami była większa w grupie leczonej etorykoksybem niż w grupie leczonej diklofenakiem w dawce 150 mg, i zależała od dawki (statystycznie istotna dla etorykoksybu w dawce 90 mg, jednak nieistotna statystycznie dla etorykoksybu w dawce 60 mg). Efekt ten był zależny od dawki.

Wyniki dotyczące zdarzeń niepożądanych związanych z zaburzeniami czynności serca i nerek w badaniach EDGE i EDGE II były zgodne z wynikami uzyskanymi w badaniu MEDAL.

W indywidualnych programach badawczych programu MEDAL, dotyczących etorykoksybu (w dawce 60 mg lub 90 mg), całkowita częstość przypadków przerwania leczenia w każdej z leczonych grup wynosiła do 2,6% z powodu nadciśnienia tętniczego, do 1,9% z powodu obrzęku oraz do 1,1% z powodu zastoinowej niewydolności serca, przy czym obserwowano większą częstość przypadków przerwania leczenia wśród pacjentów leczonych etorykoksybem w dawce 90 mg niż etorykoksybem w dawce 60 mg.

Wyniki oceny tolerancji przez układ pokarmowy uzyskane w programie MEDAL:

W każdym z trzech badań składowych programu MEDAL istotnie mniejszą częstość przypadków przerwania leczenia z powodu wystąpienia jakichkolwiek klinicznych (np. niestrawność, bóle brzucha, owrzodzenie) działań niepożądanych dotyczących przewodu pokarmowego obserwowano w grupie leczonej etorykoksybem w porównaniu z grupą leczoną diklofenakiem. Częstości przerwania leczenia z powodu wystąpienia klinicznych działań niepożądanych dotyczących przewodu pokarmowego na sto pacjento-lat w ciągu całego okresu badania były następujące: 3,23 dla etorykoksybu oraz 4,96 dla diklofenaku w badaniu MEDAL, 9,12 dla etorykoksybu oraz 12,28 dla diklofenaku w badaniu EDGE oraz 3,71 dla etorykoksybu i 4,81 dla diklofenaku w badaniu EDGE II.

Wyniki oceny bezpieczeństwa dla układu pokarmowego uzyskane w Programie MEDAL:

Zdarzenia występujące w górnym odcinku przewodu pokarmowego definiowano, jako perforacje, owrzodzenia i krwawienia. Do podzbioru wszystkich zdarzeń występujących w górnym odcinku przewodu pokarmowego uznanych za powikłane należały perforacje, niedrożność i powikłane krwawienia; do podzbioru zdarzeń występujących w górnym odcinku przewodu pokarmowego uznanych za niepowikłane należały niepowikłane krwawienia i niepowikłane owrzodzenia. Częstość występowania wszystkich zdarzeń w górnym odcinku przewodu pokarmowego była istotnie mniejsza w grupie leczonej etorykoksybem w porównaniu z grupą przyjmującą diklofenak.

Pod względem liczby zdarzeń powikłanych nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą leczoną etorykoksybem a grupą leczoną diklofenakiem. W podzbiorze incydentów krwotocznych z górnego odcinka przewodu pokarmowego (łącznie powikłanych i niepowikłanych) nie stwierdzono istotnej różnicy między grupą leczoną etorykoksybem a grupą przyjmującą diklofenak. W przypadku pacjentów przyjmujących jednocześnie aspirynę w niskiej dawce (około 33% pacjentów) korzyści dla górnego odcinka przewodu pokarmowego wynikające z przyjmowania etorykoksybu nie były statystycznie istotne w porównaniu z diklofenakiem.

Wskaźnik występowania potwierdzonych powikłanych i niepowikłanych zdarzeń w górnym odcinku przewodu pokarmowego (perforacje, owrzodzenia i krwawienia (POK)) na sto pacjento-lat wynosił 0,67 (95% CI 0,57; 0,77) w przypadku stosowania etorykoksybu i 0,97 (95% CI 0,85; 1,10) w przypadku stosowania diklofenaku, co daje ryzyko względne 0,69 (95% CI 0,57; 0,83).

Poddano ocenie wskaźnik występowania potwierdzonych zdarzeń w górnym odcinku przewodu pokarmowego u pacjentów w podeszłym wieku i zaobserwowano największe obniżenie wskaźnika występowania zdarzeń na sto pacjento-lat w grupie pacjentów w wieku 75 lat i starszych. Wskaźnik wynosił 1,35 [95% CI 0,94; 1,87] i 2,78 [95% CI 2,14; 3,56] odpowiednio dla etorykoksybu i diklofenaku.

Nie stwierdzono istotnej różnicy wskaźnika występowania potwierdzonych zdarzeń klinicznych w dolnym odcinku przewodu pokarmowego (perforacja, niedrożność lub krwotok w jelicie cienkim lub grubym (PNK) między grupą leczoną etorykoksybem a grupą leczoną diklofenakiem.

Wyniki oceny bezpieczeństwa dla wątroby uzyskane w Programie MEDAL:

Stosowanie etorykoksybu wiązało się ze statystycznie istotnie mniejszą częstością przerwania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych dotyczących wątroby, niż obserwowana w przypadku stosowania diklofenaku. W łączonym Programie MEDAL 0,3% pacjentów leczonych etorykoksybem i 2,7% pacjentów przyjmujących diklofenak przerwało leczenie z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z wątrobą. Wskaźnik na sto pacjento-lat wynosił 0,22 w grupie leczonej etorykoksybem i 1,84 w grupie leczonej diklofenakiem ($p < 0,001$ dla etorykoksybu względem diklofenaku). Jednakże, większości zdarzeń niepożądanych dotyczących wątroby, występujących w Programie MEDAL, nie uznano za ciężkie.

Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania w zakresie występowania zakrzepowych zdarzeń sercowo-naczyniowych

W badaniach klinicznych, za wyjątkiem programu badań MEDAL, około 3 100 pacjentów było leczonych etorykoksybem w dawce ≥ 60 mg lub większej, jeden raz na dobę, przez 12 tygodni lub dłużej. Nie zaobserwowano zauważalnej różnicy w częstości występowania potwierdzonych, ciężkich działań niepożądanych w postaci zdarzeń zakrzepowych w układzie sercowo-naczyniowym pomiędzy pacjentami przyjmującymi etorykoksyby w dawce ≥ 60 mg, placebo lub NLPZ inne niż naproksen. Jednakże, częstość występowania takich zdarzeń była większa wśród pacjentów przyjmujących etorykoksyby w porównaniu z pacjentami przyjmującymi naproksen w dawce 500 mg, dwa razy na dobę. Różnica aktywności antyagregacyjnej pomiędzy niektórymi NLPZ będącymi inhibitorami COX-1, a wybiórczymi inhibitorami COX-2 może mieć znaczenie kliniczne u tych pacjentów, u których istnieje ryzyko wystąpienia zdarzenia zakrzepowo-zatorowego. Wybiórcze inhibitory COX-2 zmniejszają wytwarzanie układowej prostacykliny (w związku z tym prawdopodobnie również śródbłonkowej) pozostając bez wpływu na tromboksan płytkowy. Znaczenie kliniczne uzyskanych obserwacji nie zostało określone.

Dodatkowe dane dotyczące oceny bezpieczeństwa stosowania w zakresie występowania zdarzeń dotyczących przewodu pokarmowego

W dwóch 12-tygodniowych badaniach endoskopowych z podwójnie ślełą próbą, łączna częstość występowania wrzodów żołądka i dwunastnicy była istotnie niższa wśród pacjentów leczonych etorykoksybem w dawce 120 mg, jeden raz na dobę niż wśród pacjentów leczonych naproksenem w dawce 500 mg dwa razy na dobę, bądź ibuprofenem w dawce 800 mg, trzy razy na dobę. Częstość występowania wrzodów żołądka i dwunastnicy była większa w grupie pacjentów przyjmujących etorykoksyby, w porównaniu do grupy przyjmującej placebo.

Badanie czynności nerek u osób w podeszłym wieku

W randomizowanej, podwójnie ślepej próbie klinicznej kontrolowanej z użyciem placebo, przeprowadzonej na grupach równoległych oceniono wpływ trwającego 15 dni leczenia etorykoksybem (90 mg), celekoksybem (200 mg dwa razy na dobę), naproksenem (500 mg dwa razy na dobę) oraz placebo na wydalanie sodu przez nerki, ciśnienie krwi i inne parametry czynności nerek u osób w wieku od 60 do 85 lat stosujących dietę niskosodową (200-mEq/dobę). Wpływ etorykoksybu, celekoksybu i naproksenu na wydalanie sodu przez nerki w ciągu 2 tygodni leczenia był zbliżony. Wszystkie aktywne komparatory wykazały działanie zwiększające skurczowe ciśnienie tętnicze względem placebo; jednak stosowanie etorykoksybu wiązało się z istotnym statystycznie zwiększeniem ciśnienia tętniczego w 14 dniu leczenia w porównaniu ze stosowaniem celekoksybu i naproksenu (średnia zmiana w stosunku do wartości początkowych wynosiła dla ciśnienia skurczowego krwi: etorykoksyb - 7,7 mmHg, celekoksyb - 2,4 mmHg, naproksen - 3,6 mmHg).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Etorykoksyb po podaniu doustnym jest dobrze wchłaniany. Całkowita dostępność biologiczna po podaniu doustnym wynosi około 100%. Po podawaniu produktu leczniczego w dawce 120 mg raz na dobę osobom dorosłym na czczo w celu uzyskania stanu stacjonarnego, maksymalne stężenie (średnia geometryczna $C_{max} = 3,6 \mu\text{g/ml}$) w osoczu stwierdzono po około 1 godzinie (T_{max}). Średnia geometryczna polea pod krzywą ($AUC_{0-24\text{godz.}}$) wynosiła $37,8 \mu\text{g}\cdot\text{godz./ml}$. W zakresie dawek klinicznych etorykoksyb wykazuje farmakokinetykę liniową.

Podawanie produktu leczniczego z posiłkiem (posiłek bogatoluszczywy) nie miało wpływu na wydłużenie czasu wchłaniania etorykoksybu w dawce 120 mg. Stopień wchłaniania był zmniejszony, co objawiało się 36% zmniejszeniem C_{max} i wydłużeniem T_{max} o 2 godziny. Dane te nie są traktowane, jako istotne klinicznie. Podczas badań klinicznych etorykoksyb był podawany niezależnie od posiłków.

Dystrybucja

Etorykoksyb w zakresie stężeń od $0,05 \mu\text{g/ml}$ do $5 \mu\text{g/ml}$ wiąże się w około 92% z białkami osocza. Objętość dystrybucji (V_{dss}) w stanie stacjonarnym wynosi u ludzi około 120 l.

Etorykoksyb przenika przez barierę łożyska u szczurów i u królików oraz przez barierę krew-mózg u szczurów.

Metabolizm

Etorykoksyb jest w znacznym stopniu metabolizowany. Mniej niż 1% dawki wykrywane jest w moczu w postaci niezmienionej. Główny szlak metaboliczny, który prowadzi do powstania pochodnej 6'-hydroksymetylowej, katalizowany jest przez enzymy CYP. CYP3A4 wydaje się brać udział w metabolizmie etorykoksybu *in vivo*. Badania *in vitro* wskazują, że enzymy CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 i CYP2C19 również mogą uczestniczyć w katalizie głównego szlaku metabolicznego, jednak ich udział nie został określony ilościowo w badaniach *in vivo*.

U ludzi zidentyfikowano pięć metabolitów. Głównym metabolitem jest kwas 6'-karboksylowy. Ta pochodna etorykoksybu powstaje w następstwie dalszego utleniania pochodnej 6'-hydroksymetylowej. Główne metabolity nie wykazują mierzalnej aktywności lub wykazują jedynie słabe działanie jako inhibitory COX-2. Żaden z tych metabolitów nie hamuje COX-1.

Eliminacja

Po dożylnym podaniu zdrowym ochotnikom 25 mg znakowanego promieniotwórczo etorykoksybu, 70% aktywności promieniotwórczej wykryto w moczu, a 20% w kale, głównie jako metabolity. Mniej niż 2% leku wykryto w postaci niezmienionej.

Eliminacja etorykoksybu następuje prawie wyłącznie w wyniku przemian metabolicznych, a następnie wydalania nerkowego. Stężenia etorykoksybu w stanie stacjonarnym osiągnęte są w ciągu siedmiu dni

przyjmowania produktu leczniczego raz na dobę w dawce 120 mg, ze wskaźnikiem kumulacji wynoszącym około 2, co odpowiada okresowi półtrwania fazy kumulacji wynoszącemu około 22 godziny. Klirens osoczowy dla dawki 25 mg podanej dożylnie określono na około 50 ml/min.

Charakterystyka produktu leczniczego u pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku: farmakokinetyka u osób w podeszłym wieku (65 lat i starszych) jest zbliżona do farmakokinetyki u osób młodych.

Płeć: farmakokinetyka etorykoksylu u mężczyzn i kobiet jest porównywalna.

Niewydolność wątroby: u pacjentów z łagodną niewydolnością wątroby (5-6 punktów wg skali Childa-Pugha), otrzymujących etorykoksyl w dawce 60 mg raz na dobę, średnia wartość AUC była wyższa o około 16% w porównaniu do osób zdrowych, otrzymujących taką samą dawkę. U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby (7-9 punktów wg skali Childa-Pugha) otrzymujący etorykoksyl w dawce 60 mg *co drugi dzień*, średnia wartość AUC była zbliżona do wartości u osób zdrowych, otrzymujących etorykoksyl w dawce 60 mg raz na dobę. Nie przeprowadzono badań z zastosowaniem etorykoksylu w dawce 30 mg raz na dobę w tej populacji. Brak klinicznych lub farmakokinetycznych danych dotyczących stosowania produktu leczniczego u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (≥ 10 punktów wg skali Childa-Pugha), (patrz punkty 4.2 oraz 4.3).

Niewydolność nerek: farmakokinetyka pojedynczej dawki etorykoksylu 120 mg u pacjentów z niewydolnością nerek o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego oraz u pacjentów z terminalną niewydolnością nerek otrzymujących hemodializę, nie różniła się znacząco od farmakokinetyki u osób zdrowych. Hemodializa nie wpływa znacząco na proces eliminacji (klirens kreatyniny podczas dializy wynosił około 50 ml/min), (patrz punkty 4.3 oraz 4.4).

Dzieci i młodzież: nie przeprowadzono badań dotyczących farmakokinetyki etorykoksylu u dzieci i młodzieży (w wieku < 12 lat).

W badaniu dotyczącym farmakokinetyki (n=16) przeprowadzonym w grupie młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat), farmakokinetyka u osób o masie ciała 40-60 kg, otrzymujących etorykoksyl w dawce 60 mg raz na dobę oraz u osób o masie ciała większej niż 60 kg, otrzymujących etorykoksyl w dawce 90 mg raz na dobę, była zbliżona do farmakokinetyki u osób dorosłych, otrzymujących etorykoksyl w dawce 90 mg raz na dobę. Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności etorykoksylu u dzieci (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach przedklinicznych nie stwierdzono genotoksycznego działania etorykoksylu. W badaniach przeprowadzonych na myszach etorykoksyl nie wykazywał działania rakotwórczego. U szczurów otrzymujących etorykoksyl raz na dobę przez około 2 lata, w dawkach ponad 2 razy większych od dobowej dawki stosowanej u ludzi (90 mg), w oparciu o ekspozycję układową, obserwowano rozwój gruczolaków wątrobowokomórkowych oraz gruczolaków pęcherzykowych tarczycy. Gruczolak wątrobowokomórkowy oraz gruczolak pęcherzykowy tarczycy powstają w następstwie indukcji CYP w wątrobie szczurów zachodzącej w swoistym dla tego gatunku mechanizmie. Etorykoksyl nie powoduje indukcji CYP3A w wątrobie u ludzi.

W badaniach przeprowadzonych na szczurach, toksyczne działanie etorykoksylu na przewód pokarmowy zwiększało się wraz ze zwiększeniem dawki i czasu działania produktu. W trwającym 14 tygodni badaniu dotyczącym toksyczności, etorykoksyl powodował owrzodzenia przewodu pokarmowego u szczurów przy stężeniach wyższych od stężeń po podaniu dawki terapeutycznej u ludzi. W badaniach dotyczących toksyczności, trwających 53 i 106 tygodni, owrzodzenia przewodu pokarmowego u szczurów obserwowano również, gdy stężenie produktu leczniczego było porównywalne do osiąganego po podaniu dawki terapeutycznej u ludzi. U psów, w wyższych stężeniach obserwowano zaburzenia czynności nerek i przewodu pokarmowego.

W badaniach przeprowadzonych na szczurach, dotyczących toksycznego wpływu na reprodukcję, etorykoksyb nie wykazał działania teratogenego, przy stosowaniu w dawkach 15 mg/kg mc. na dobę (stanowi to około 1,5 raza większą dawkę od dawki dobowej stosowanej u ludzi [90 mg] w oparciu o ekspozycję układową). U królików, przy ekspozycji mniejszej niż obserwowana podczas stosowania u ludzi dawki dobowej (90 mg), obserwowano zwiększenie występowania wad rozwojowych układu serowo-naczyniowego związanych ze stosowanym leczeniem. Jednakże, nie obserwowano występowania związanych z leczeniem deformacji zewnętrznych bądź w obrębie układu kostnego płodów. U szczurów i królików występowało zwiększenie liczby wczesnych poronień przy ekspozycji większej lub równej 1,5 raza od ekspozycji u ludzi (patrz punkty 4.3 oraz 4.6).

Etorykoksyb przenika do mleka karmiących samic szczurów i osiąga w nim stężenie 2-krotnie większe od stężenia w osoczu. Obserwowano zmniejszenie masy ciała młodych szczurów karmionych mlekiem samic, którym w okresie laktacji podawano etorykoksyb.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Sodu laurylosiarczan
Celuloza mikrokrystaliczna
Hydroksypropylceluloza, niskopodstawiona
Wapnia wodorofosforan, bezwodny
Kroskarmeloza sodowa
Krzemionka koloidalna, bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Laktoza jednowodna
Triacetyna
HPMC 2910/hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E171)

Dodatkowo dla dawek 30 mg, 60 mg, 120 mg

Indygotyna (E132), lak
Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Wielkość opakowania: 28 tabletek w blistrach z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium, z których każdy zawiera 7 tabletek powlekanych.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

ZYDUS France
ZAC des Hautes Pâtures
25, rue des Peupliers
92752 Nanterre
Francja

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO