

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Etodal, 100 mg/g, żel

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 g żelu zawiera 100 mg etofenamatu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: glikol propylenowy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Żel

Przezroczysty, bezbarwny do lekko żółtego żel o charakterystycznym zapachu alkoholu izopropyloвого.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Etodal jest produktem leczniczym wskazanym w leczeniu:

- tępych urazów, takich jak: stłuczenia, skręcenia, naciągnięcia mięśni, ścięgien i stawów;
- chorób zwyrodnieniowych stawów kręgosłupa, kolanowych, barkowych;
- reumatyzmu pozastawowego:
  - bóle okolicy krzyżowo-lędźwiowej,
  - zmiany chorobowe w obrębie tkanek miękkich okołostawowych, tj. zapalenie kaletki maziowej, ścięgien, pochewek ścięgnistych, torebek stawowych (tzw. staw zamrożony),
  - zapalenie nadkłykci.

Etodal jest wskazany do stosowania u dorosłych.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Żel należy nałożyć na obszar dotknięty bólem i delikatnie wcierać aż do całkowitego wchłonięcia się produktu leczniczego. W zależności od wielkości obszaru objętego bólem, należy zastosować pasek produktu leczniczego Etodal długości 5 do 10 cm (co odpowiada około 1,7 do 3,3 g). Etodal należy stosować maksymalnie 3 do 4 razy na dobę.

Leczenie dolegliwości reumatycznych trwa zazwyczaj 3 do 4 tygodni, zaś tępych urazów (np. urazów sportowych) - do 2 tygodni.

Jeśli objawy utrzymują się lub nasilają w dowolnym momencie, należy skontaktować się z lekarzem.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Podanie na skórę.

### 4.3 Przeciwwskazania

Produktu leczniczego Etodal nie należy stosować:

- w przypadku nadwrażliwości na substancję czynną, inne niesteroidowe leki przeciwzapalne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- w trzecim trymestrze ciąży.

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie należy stosować produktu leczniczego Etodal w przypadku uszkodzeń skóry lub wypryskowych zmian zapalnych na skórze oraz na błony śluzowe lub oczy. Nie należy stosować produktu w obrębie jamy ustnej. Po zastosowaniu produktu Etodal należy umyć ręce chyba, że to właśnie ręce są leczone. Podczas leczenia oraz w okresie następnych dwóch tygodni po leczeniu należy unikać ekspozycji leczonych miejsc na słońce lub solarium, aby uniknąć ryzyka fotowrażliwości.

U pacjentów chorych na astmę, przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, katar sienny lub przewlekły obrzęk błony śluzowej nosa (tzw. polipy nosa) lub przewlekłą infekcję dróg oddechowych, szczególnie w połączeniu z objawami podobnymi do kataru siennego, Etodal może być stosowany tylko pod warunkiem przestrzegania pewnych środków ostrożności i wyłącznie pod ścisłym nadzorem lekarza.

Należy unikać stosowania produktu Etodal długotrwale lub na duże powierzchnie ciała, ponieważ może zwiększyć się wchłanianie ogólnoustrojowe.

#### Informacje dotyczące substancji pomocniczych

Glikol propylenowy może powodować podrażnienie skóry.

#### Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania u dzieci i młodzieży.

### 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie stwierdzono występowania interakcji, jeżeli produkt leczniczy Etodal jest stosowany zgodnie z zaleceniami.

### 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

#### Ciąża

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania etofenamatu u kobiet w ciąży. Ponieważ nie zbadano w pełni wpływu hamowania syntezy prostaglandyn na ciążę u człowieka, Etodal należy stosować w pierwszym i drugim trymestrze ciąży wyłącznie po oceniu przez lekarza stosunku korzyści do ryzyka. Nie przekraczać zalecanej dawki dobowej (patrz punkt 4.2).

Stosowanie produktu leczniczego Etodal w trzecim trymestrze ciąży jest przeciwwskazane.

Badania epidemiologiczne sugerują, iż stosowanie inhibitorów syntezy prostaglandyn we wczesnym okresie ciąży zwiększa ryzyko poronienia, wystąpienia wad rozwojowych serca i wytrzewień wrodzonych. Całkowite ryzyko wystąpienia wad sercowo – naczyniowych zwiększyło się z mniej niż 1% do około 1,5%. Uważa się, że ryzyko zwiększa się wraz z dawką i długością okresu terapii.

Podczas ostatnich trzech miesięcy ciąży mechanizm działania produktu leczniczego może prowadzić do zahamowania akcji porodowej, wydłużenia ciąży oraz wydłużenia akcji porodowej, może wywierać toksyczny wpływ na układ sercowo-naczyniowy (z przedwczesnym zamknięciem przewodu tętniczego i nadciśnieniem płucnym) i nerki (ze skąpomoczem i małowodziem) u dziecka, zwiększoną skłonnością do krwawień u matki i dziecka, jak również zwiększonym ryzykiem obrzęku u matki.

#### Karmienie piersią

Ponieważ etofenamat w małym stopniu przenika do mleka matki, w miarę możliwości matki karmiące piersią powinny unikać długotrwałego stosowania produktu Etodal oraz nie mogą przekraczać zalecanej dawki dobowej. Aby uniknąć wchłonięcia produktu leczniczego przez karmione dziecko, kobiety karmiące piersią nie mogą stosować produktu leczniczego w okolicach piersi.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak ze względu na to, że Etodal jest produktem leczniczym podawanym miejscowo, oczekuje się, że nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### 4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów, w kolejności częstości występowania, określonej zgodnie z poniższymi kategoriami:

Bardzo często	$\geq 1/10$
Często	$\geq 1/100$ do $< 1/10$
Niezbyt często	$\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$
Rzadko	$\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$
Bardzo rzadko	$< 1/10\ 000$
Częstość nieznana	częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Po miejscowym podaniu etofenamatu mogą wystąpić także niektóre działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego ogólnoustrojowo, chociaż wystąpienie tych działań jest mniej prawdopodobne.

##### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

- Niezbyt często: rumień, pieczenie skóry.
- Bardzo rzadko: zapalenie skóry (silny świąd, wysypka, obrzęk, wysypka pęcherzowa).
- Częstość nieznana: reakcja fotouczuleniowa.

##### Zaburzenia układu immunologicznego

- Częstość nieznana: nadwrażliwość.

##### Opis wybranych działań niepożądanych

Działania niepożądane zaklasyfikowane do kategorii „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej” zazwyczaj ustępują szybko po odstawieniu produktu leczniczego.

*Reakcje nadwrażliwości:* opisywane po stosowaniu niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Mogą to być (a) niespecyficzne reakcje alergiczne i anafilaksje, (b) zwiększona reaktywność układu oddechowego prowadząca do astmy, nasilenia astmy, skurczu oskrzeli lub duszności albo (c) różne zaburzenia skóry, w tym różnego rodzaju wysypki, świąd, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy i dużo rzadziej złuszczenia i pęcherzowe zmiany skórne (włączając martwicę naskórka i rumień wielopostaciowy). Jeśli wystąpią takie objawy, co jest możliwe nawet po pierwszym podaniu, pacjent powinien natychmiast zgłosić się po pomoc medyczną.

##### 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. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## 4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie produktu leczniczego po podaniu miejscowym jest mało prawdopodobne. W przypadku zastosowania zawartości całego opakowania produktu leczniczego Etodal i pokrycia nim w krótkim czasie całego ciała, mogą wystąpić bóle i zawroty głowy lub dolegliwości w nadbrzuszu. Należy wówczas nadmiar żelu usunąć ze skóry i zmyć Etodal wodą. Nie istnieje specyficzne antidotum.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwzapalne, niesteroidowe do stosowania miejscowego, kod ATC: M02AA06.

#### Mechanizm działania

Etofenamat wykazuje wielopunktowy mechanizm działania na proces zapalny: obok hamowania syntezy prostaglandyn, udowodniono także hamowanie uwalniania histaminy, działanie antagonistyczne w stosunku do bradykininy i serotoniny, hamowanie układu dopełniacza i hamowanie uwalniania hialuronidazy.

Dzięki właściwościom stabilizującym błony komórkowe etofenamat zapobiega uwalnianiu enzymów proteolitycznych. W wyniku tego zostają zahamowane zapalne procesy wysiękowe i proliferacyjne oraz ograniczone reakcje anafilaktyczne, a także reakcje na ciało obce.

#### Działanie farmakodynamiczne

Etofenamat jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym o właściwościach przeciwbólowych. Działanie przeciwzapalne udowodnione w badaniach na zwierzętach i potwierdzone w wielu badaniach u ludzi opiera się na licznych pojedynczych wynikach.

W modelu indukowanego kaolinem obrzęku łapy szczura, etofenamat podawany miejscowo hamował powstawanie obrzęku. Obrzęk kaolinowy łapy szczura był jednakowo hamowany po podaniu miejscowym podobnych ilości 5% żelu etofenamatu podawanego na obrzękniętą łapę, jak i na przeciwstronną łapę bez obrzęku, wskazując na wchłanianie ogólnoustrojowe i rozmieszczenie leku. Pojedyncze lub wielokrotne naniesienie 5% żelu etofenamatu powodowało odpowiednio nieznaczną lub wyraźną ochronę przed wystąpieniem rumienia indukowanego promieniowaniem UV u świnek morskich.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W badaniach klinicznych z udziałem około 58 000 pacjentów, etofenamat do stosowania miejscowego w różnych postaciach farmaceutycznych, wykazywał skuteczność w tępych urazach takich, jak: kontuzje, skręcenia, nadwyrężenia mięśni i uszkodzenia przeciążeniowe (np. zapalenie pochewki ścięgna lub zapalenie kaletki), jak również w pewnych schorzeniach reumatycznych, w tym zapalenie stawów kręgosłupa, zapalenie nadkłykcia („łokieć tenisisty”), zapalenie tkanek okołostawowych okolic ramienia i łopatki (zespół bolesnego barku), ból lędźwiowy i zapalenie stawu kolanowego. Do randomizowanych badań klinicznych kontrolowanych placebo lub z kontrolą aktywną zostało włączonych około 3 100 pacjentów. W badaniach tych etofenamat podawany w postaciach do stosowania miejscowego, wykazywał przewagę działania w porównaniu z leczeniem placebo i skuteczność porównywalną do aktywnego produktu porównawczego stosowanego miejscowego. W badaniach klinicznych nie odnotowano przypadków śmiertelnych, ani ciężkich działań niepożądanych związanych przyczynowo z leczeniem etofenamatem stosowanym miejscowo. Tolerancja miejscowa leku była bardzo dobra; u tylko ~1% pacjentów wystąpiły łagodne i odwracalne reakcje miejscowe.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Po podaniu ochotnikom 300 mg etofenamatu w postaci żelu (5%)/ żelu (10%)/ kremu/ lotionu/ aerozolu na skórę, znajdowano podobne wartości stężeń kwasu flufenamowego w osoczu. Maksymalne stężenie etofenamatu w osoczu oznaczano po 12 - 24 godzinach po podaniu. Po zastosowaniu jednakowych ilości etofenamatu (300 mg), wchłanianie etofenamatu przez skórę było niezależne od użytego w danym produkcie podłoża czy zastosowanego stężenia.

### Dystrybucja

W badaniach wykazano, że zarówno etofenamatu w postaci żelu, jak i kremu, po podaniu na skórę jest rozprowadzany do tkanek docelowych. Stężenia etofenamatu i kwasu flufenamowego były oznaczane za pomocą chromatografii gazowej i spektrofotometrii masowej (ang. GC/MS) w płynach i tkankach po 18 - 24 godzinach od ostatniego podania etofenamatu stosowanego miejscowo w postaci żelu 5% (3 g) trzy razy na dobę przez 7 kolejnych dni. Stężenia etofenamatu wynosiły odpowiednio 3313, 192, 114 i 105 ng/g w skórze, tkance podskórnej, mięśni i torebce stawowej. Odpowiadające stężenia kwasu flufenamowego wyniosły odpowiednio 470, 56,1, 27,4 i 10,0 ng/g. Stężenie kwasu flufenamowego w osoczu osiągnęło 22,1 ng/ml, a w płynie maziowym 17,7 ng/ml.

Podobnie jak inne NLPZ, etofenamatu wykazuje duże powinowactwo do wiązania z białkami osocza (98%). W tym samym badaniu wykazano, że stopień wiązania z białkami osocza dla aktywnego metabolitu – kwasu flufenamowego wyniósł > 99%.

Biodostępność produktów leczniczych zawierających etofenamatu podlega znacznym fluktuacjom pomiędzy pacjentami, a także u tego samego pacjenta, wynikającym głównie z miejsca zastosowania produktu leczniczego, stopnia wilgotności skóry i innych czynników. Po podaniu na skórę względna biodostępność produktu, tj. część dawki dostępna ogólnoustrojowo, mieści się w zakresie innych produktów zawierających w składzie etofenamatu (do 20%).

### Metabolizm

Etofenamatu jest metabolizowany w wątrobie przez utlenianie i sprzężenie. Substancja jest rozkładana do 5-OH-, 4'-OH- i 5,4'-dihydroksyetofenamatu i do kwasu flufenamowego (aktywny metabolit), kwasu 5-OH, 4'-OH i 5,4'-dihydroksyflufenamowego.

### Eliminacja

Etofenamatu wydalą się w postaci wielu metabolitów (hydroksylacja, rozpad eterów i estrów) wolnych i sprzężonych, w 55% przez nerki i z kałem.

Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 3,3 godziny po podaniu miejscowym.

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W przypadku stosowania etofenamatu na skórę, należy podczas analizy danych toksykologicznych uwzględnić ilość produktu leczniczego podlegającą absorpcji (patrz punkt 5.2).

### Toksyczność po podaniu jednorazowym

Badania toksyczności po podaniu jednorazowym etofenamatu przeprowadzono na szczurach, myszach, świnkach morskich i królikach, stosując różne postaci farmaceutyczne produktu leczniczego. Margines bezpieczeństwa w odniesieniu do stosowania na skórę u ludzi oszacowano jako współczynnik przekraczający 100.

### Toksyczność subchroniczna i przewlekła

Badania toksyczności subchronicznej prowadzono na różnych gatunkach zwierząt. Trwające 1 rok badania dotyczące podania doustnego przeprowadzono na szczurach (dawki 7, 27, 100 mg/kg mc./dobę) i na ssakach naczelnych (dawki 7, 26, 100 mg/kg mc./dobę). U szczurów otrzymujących dawkę 100 mg/kg mc./dobę wystąpiły krwawienia z przewodu pokarmowego oraz owrzodzenia powikłane zapaleniem otrzewnej i zwiększeniem śmiertelności. Duże dawki powodowały u ssaków naczelnych zmniejszenie masy ciała, masy grasicy oraz ilości hemoglobiny.

### Właściwości mutagenne i rakotwórcze

Badania *in vitro* i *in vivo* dotyczące wpływu etofenamatu na indukcję mutacji genowych i chromosomowych dały wyniki negatywne. Możliwość działania mutagennego etofenamatu została wykluczona z wystarczającą pewnością. Długookresowe badania dotyczące podania doustnego szczurom (7, 21, 63 mg/kg mc./dobę) i myszom (15, 45, 140 mg/kg mc./dobę) nie wykazały zdolności etofenamatu do stymulacji zwiększania guzów.

### Toksyczny wpływ na reprodukcję

Etofenamat przenika przez barierę łożyskową.

W badaniach na zwierzętach dawka toksyczna dla płodu była mniejsza niż dawka toksyczna dla organizmu samicy. U potomstwa szczurów po doustnym podaniu ciężarnym samicom etofenamatu w dawkach od 21 mg/kg mc./dobę (przez 6 do 15 dni) zaobserwowano zwiększenie częstości występowania poszerzenia miedniczek nerkowych, zaś u szczeniąt po doustnym podaniu sukom etofenamatu w dawkach od 7 mg/kg mc./dobę (przez 6 do 15 dni) zwiększenie częstości występowania dodatkowej, 14 pary żeber.

Etofenamat przenika w postaci kwasu flufenamowego do mleka matki. Stężenia w mleku matki są tak niewielkie, że krótkotrwałe, miejscowe leczenie małych powierzchni ciała nie jest uznawane za podstawę do przerwania karmienia piersią.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Glikol propylenowy  
Makrogol 400  
Makrogolu eter oleinocetylowy  
Sodu wodorotlenek  
Karbomer 980  
Alkohol izopropylowy  
Woda oczyszczona

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata  
Okres ważności po pierwszym otwarciu: 2 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25 °C.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Tuba aluminiowa z membraną, pokryta od wewnątrz lakierem epoksydowo-fenolowym, z zakrętką polietylenową wyposażoną w przebijak, w tekturowym pudełku.  
Wielkość opakowania: 50 g lub 100 g.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

ZIAJA Ltd Zakład Produkcji Leków sp. z o.o.  
ul. Jesienna 9  
80-298 Gdańsk  
Polska

**8. NUMER POZWOLENIA 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**