

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kostarox, 30 mg, tabletki powlekane
Kostarox, 60 mg, tabletki powlekane
Kostarox, 90 mg, tabletki powlekane
Kostarox, 120 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Kostarox, 30 mg

Każda tabletki powlekana zawiera 30 mg etorykoksybu (*Etoricoxibum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 0,53 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Kostarox, 60 mg

Każda tabletki powlekana zawiera 60 mg etorykoksybu (*Etoricoxibum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 1,06 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Kostarox, 90 mg

Każda tabletki powlekana zawiera 90 mg etorykoksybu (*Etoricoxibum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 1,60 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Kostarox, 120 mg

Każda tabletki powlekana zawiera 120 mg etorykoksybu (*Etoricoxibum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 2,13 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Kostarox, 30 mg

Niebieskozielone, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o średnicy 5,0 mm.

Kostarox, 60 mg

Ciemnozielone, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o średnicy 6,5 mm.

Kostarox, 90 mg

Białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o średnicy 7,5 mm.

Kostarox, 120 mg

Jasnozielone, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o średnicy 8,5 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Kostarox jest wskazany do stosowania u dorosłych i młodzieży w wieku 16 lat i starszej w objawowym leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawów (ChZS), reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS), zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa oraz leczeniu bólu i objawów stanu zapalnego stawów w ostrej fazie dny moczanowej.

Produkt leczniczy Kostarox jest wskazany do stosowania u dorosłych i młodzieży w wieku 16 lat i starszej w krótkotrwałym leczeniu bólu o umiarkowanym nasileniu, związanego ze stomatologicznym zabiegiem chirurgicznym.

Decyzję o przepisaniu wybiórczego inhibitora COX-2 należy podejmować na podstawie oceny indywidualnych zagrożeń u pacjenta (patrz punkty 4.3 i 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Produkt leczniczy należy stosować możliwie jak najkrócej i w najmniejszej skutecznej dawce dobowej, gdyż ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych związane ze stosowaniem etorykoksylu może zwiększać się wraz z wielkością dawki i długością leczenia. Należy okresowo weryfikować potrzebę dalszego stosowania produktu leczniczego łagodzącego objawy oraz uzyskaną odpowiedź 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 60 mg raz na dobę. U niektórych pacjentów z niedostatecznym złagodzeniem objawów zwiększenie dawki do 90 mg raz na dobę może zwiększyć skuteczność. Po ustabilizowaniu się stanu klinicznego pacjenta właściwe może być zmniejszenie dawki do 60 mg raz na dobę. W przypadku braku zwiększenia korzyści terapeutycznych, należy rozważyć inne sposoby leczenia.

Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa.

Zalecana dawka wynosi 60 mg raz na dobę. U niektórych pacjentów z niedostatecznym złagodzeniem objawów zwiększenie dawki do 90 mg raz na dobę może zwiększyć skuteczność. Po ustabilizowaniu się stanu klinicznego pacjenta, właściwe może być zmniejszenie dawki do 60 mg raz na dobę. W przypadku braku zwiększenia korzyści terapeutycznych, należy rozważyć inne sposoby leczenia.

Ostre zespoły bólowe

W ostrych zespołach bólowych etorykoksyl należy stosować wyłącznie w okresie występowania ostrych objawów bólowych.

Ostre zapalenie stawów w przebiegu dny moczanowej

Zalecana dawka wynosi 120 mg raz na dobę. Podczas badań klinicznych u pacjentów z dną moczanową o ostrym przebiegu etorykoksyl podawano przez 8 dni.

Ból po stomatologicznym zabiegu chirurgicznym

Zalecana dawka wynosi 90 mg raz na dobę, maksymalnie do 3 dni. U niektórych pacjentów może być konieczne zastosowanie innej analgezji pooperacyjnej oprócz produktu leczniczego Kostarox podczas trzydniowej terapii.

Stosowanie większych dawek niż zalecane w poszczególnych wskazaniach nie wykazało większej

skuteczności lub nie było zbadane. Dlatego:

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

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

Dawka zalecana w dniu moczanowej o ostrym przebiegu nie powinna być większa niż 120 mg na dobę, a leczenie tą dawką może trwać maksymalnie 8 dni.

Dawka w leczeniu ostrego bólu po stomatologicznym zabiegu chirurgicznym nie powinna być większa niż 90 mg na dobę, a leczenie taką dawką może trwać maksymalnie 3 dni.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku modyfikacja dawki nie jest konieczna. Tak jak w przypadku innych produktów leczniczych, u osób w podeszłym wieku należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Niezależnie od wskazania, u pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności wątroby (5-6 punktów wg skali Childa-Pugha) nie należy stosować dawki większej niż 60 mg raz na dobę. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (7-9 punktów wg skali Childa-Pugha), niezależnie od wskazania, nie należy stosować dawki większej niż 30 mg *raz na dobę*.

Zaleca się ostrożność ze względu na ograniczoną liczbę danych klinicznych, zwłaszcza u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie uzyskano doświadczenia klinicznego u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (≥ 10 punktów wg skali Childa-Pugha), dlatego stosowanie etorykoksylu u tych pacjentów jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z klirensiem kreatyniny ≥ 30 ml/min modyfikacja dawki nie jest konieczna (patrz punkt 5.2). Stosowanie etorykoksylu u pacjentów z klirensiem kreatyniny < 30 ml/min jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dzieci i młodzież

Stosowanie etorykoksylu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 16 lat jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Sposób podawania

Kostarox podaje się doustnie. Produkt leczniczy można przyjmować niezależnie od posiłków.

Działanie może rozpocząć się szybciej, jeśli Kostarox przyjmuje się na czczo. Należy to uwzględnić, jeśli konieczne jest uzyskanie szybkiego działania przeciwbólowego.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Czynna choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy lub krwawienie z przewodu pokarmowego.
- Pacjenci, u których podanie kwasu acetylosalicylowego lub innego niesteroidowego leku przeciwzapalnego (NLPZ), w tym inhibitorów cyklooksygenazy 2 (COX-2), wywołało skurcz oskrzeli, ostry nieżyt nosa, polipy nosa, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywkę lub reakcje typu alergicznego.
- Cięża i karmienie piersią (patrz punkty 4.6 i 5.3).
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (stężenie albuminy 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 serca (klasa II-IV wg NYHA).
- Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym, u których ciśnienie krwi jest stale zwiększone ponad 140/90 mmHg i nie jest odpowiednio kontrolowane.
- Rozpoznana choroba niedokrwienna serca, choroba tętnic obwodowych i (lub) choroba naczyń mózgowych.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wpływ na przewód pokarmowy

U pacjentów leczonych etorykoksybem obserwowano powikłania w obrębie górnego odcinka przewodu pokarmowego (perforacje, owrzodzenie lub krwawienia [POK]), a niektóre z nich prowadziły do zgonu.

Zaleca się ostrożność podczas leczenia pacjentów, u których istnieje zwiększone ryzyko powikłań w obrębie górnego odcinka przewodu pokarmowego związanych ze stosowaniem NLPZ: osób w podeszłym wieku, pacjentów przyjmujących jednocześnie inne NLPZ lub kwas acetylosalicylowy albo pacjentów z chorobą w obrębie przewodu pokarmowego, taką jak owrzodzenie i krwawienie w wywiadzie.

Podczas jednoczesnego stosowania etorykoksybu i kwasu acetylosalicylowego (nawet małych dawek) istnieje zwiększone ryzyko dalszych działań niepożądanych dotyczących przewodu pokarmowego (owrzodzenie lub inne powikłania żołądkowo-jelitowe). W długotrwałych badaniach klinicznych nie wykazano istotnej różnicy w odniesieniu do bezpieczeństwa wobec układu pokarmowego między wybiórczymi inhibitorami COX-2 z kwasem acetylosalicylowym a NLPZ z kwasem acetylosalicylowym (patrz punkt 5.1).

Wpływ na układ sercowo-naczyniowy

Z danych klinicznych wynika, że w porównaniu z placebo i niektórymi NLPZ, stosowanie leków z grupy wybiórczych inhibitorów COX-2 może być związane z ryzykiem zdarzeń zakrzepowych (zwłaszcza zawału mięśnia sercowego i udaru). Ponieważ ryzyko zaburzeń sercowo-naczyniowych podczas stosowania etorykoksybu może zwiększać się wraz ze zwiększeniem dawki i czasem trwania leczenia, należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę dobową przez możliwie najkrótszy czas. Należy okresowo weryfikować potrzebę dalszego stosowania produktu leczniczego łagodzącego objawy oraz uzyskać odpowiedź na leczenie, zwłaszcza u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.8 i 5.1).

U pacjentów ze znaczącym ryzykiem działań niepożądanych dotyczących układu krążenia (np. z nadciśnieniem tętniczym, hiperlipidemią, cukrzycą, palących tytoń), należy stosować etorykoksybem jedynie po dokładnym rozważeniu celowości takiego leczenia (patrz punkt 5.1).

Wybiórcze inhibitory COX-2 nie zastępują kwasu acetylosalicylowego w zapobieganiu zakrzepowozatorowym chorobom układu sercowo-naczyniowego ze względu na brak działania przeciwplateletowego. Dlatego nie należy przerywać leczenia przeciwplateletowego (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Wpływ na nerki

Prostaglandyny powstające w nerkach mogą pełnić rolę wyrównawczą w utrzymywaniu przepływu nerkowego. Dlatego w warunkach zaburzonego przepływu nerkowego stosowanie etorykoksybu może powodować zmniejszenie wytwarzania prostaglandyn, a wtórnie – zmniejszenie przepływu krwi przez nerki i zaburzenia czynności nerek. Największe ryzyko takiego działania dotyczy pacjentów z istniejącymi znaczącymi zaburzeniami czynności nerek, niewyrównaną niewydolnością serca lub marskością wątroby. Należy rozważyć kontrolowanie czynności nerek u tych pacjentów.

Zatrzymanie płynów w organizmie, obrzęki i nadciśnienie tętnicze

Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych hamujących wytwarzanie prostaglandyn,

u pacjentów przyjmujących etorykoksyb obserwowano zatrzymanie płynów, obrzęki i nadciśnienie tętnicze. Stosowanie wszystkich niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), w tym etorykoksybu, może być związane z wystąpieniem lub nawrotem zastoinowej niewydolności serca. Informacje dotyczące zależności od dawki odpowiedzi na etorykoksyb znajduje się w punkcie 5.1. Należy zachować ostrożność u pacjentów z niewydolnością serca, zaburzeniami czynności lewej komory serca lub nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie oraz u pacjentów z obrzękami z jakiegokolwiek innej przyczyny. W razie pogorszenia stanu tych pacjentów, należy wdrożyć odpowiednie postępowanie, włącznie z odstawieniem etorykoksybu.

Stosowanie etorykoksybu, zwłaszcza w dużych dawkach, może wiązać się z częstszym występowaniem ciężkiego nadciśnienia tętniczego w porównaniu z innymi NLPZ i wybiórczymi inhibitorami COX-2. Dlatego przed rozpoczęciem leczenia etorykoksybem należy skontrolować nadciśnienie tętnicze (patrz punkt 4.3) i zwrócić szczególną uwagę na konieczność kontrolowania ciśnienia tętniczego podczas leczenia etorykoksybem. Ciśnienie tętnicze krwi należy kontrolować w ciągu dwóch tygodni od rozpoczęcia leczenia, a następnie okresowo. Jeśli ciśnienie tętnicze zwiększy się znacząco, należy rozważyć inną metodę leczenia.

Wpływ na wątrobę

W badaniach klinicznych u około 1% pacjentów leczonych do jednego roku etorykoksybem w dawce 30 mg, 60 mg lub 90 mg na dobę zgłaszano zwiększenie (około trzy lub więcej razy przekraczające górną granicę normy) aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) i (lub) aminotransferazy asparaginianowej (AspAT).

Należy kontrolować stan każdego pacjenta, u którego wystąpiły podmiotowe i (lub) przedmiotowe objawy wskazujące na zaburzenia czynności wątroby lub u którego uzyskano nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby. Jeśli wystąpią objawy niewydolności wątroby lub zostanie stwierdzone utrzymywanie się nieprawidłowych wyników (ponad trzykrotne przekroczenie górnej granicy normy), stosowanie etorykoksybu należy przerwać.

Ogólne

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

Należy zachować ostrożność rozpoczynając stosowanie etorykoksybu u pacjentów odwodnionych. Wskazane jest nawodnienie pacjentów przed rozpoczęciem leczenia etorykoksybem.

Po wprowadzeniu do obrotu bardzo rzadko zgłaszano występowanie ciężkich reakcji skórnych (również przypadki zakończone zgonem), w tym złuszczonego zapalenia skóry, zespołu Stevensa-Johnsona i toksycznego martwiczego oddzielenia się naskórka, związanych ze stosowaniem NLPZ i niektórych wybiórczych inhibitorów COX-2 (patrz punkt 4.8). Wydaje się, że ryzyko tych działań jest największe na początku terapii, a większość powikłań odnotowano w pierwszym miesiącu leczenia. U pacjentów otrzymujących etorykoksyb odnotowano poważne reakcje nadwrażliwości, takie jak anafilaksja i obrzęk naczynioruchowy (patrz punkt 4.8). Stosowanie niektórych wybiórczych inhibitorów COX-2 było związane ze zwiększonym ryzykiem reakcji skórnych u pacjentów z uczuleniem na leki w wywiadzie. W razie wystąpienia pierwszych objawów wysypki skórnej, zmian na błonach śluzowych lub jakichkolwiek innych objawów nadwrażliwości należy przerwać stosowanie etorykoksybu.

Etorykoksyb może maskować gorączkę i inne objawy stanu zapalnego.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania etorykoksybu z warfaryną lub innymi doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi (patrz punkt 4.5).

Stosowanie etorykoksybu, tak jak i innych produktów leczniczych hamujących aktywność cyklooksygenazy/syntezę prostaglandyn, nie jest zalecane u kobiet planujących ciążę (patrz punkty

4.6, 5.1 i 5.3).

Tabletki powlekane produktu leczniczego Kostarox zawierają laktozę i sól. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w tabletkce powlekanej, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Doustne leki przeciwzakrzepowe

Podawanie etorykoksylu w dawce 120 mg na dobę osobom przyjmującym długotrwale warfarynę powodowało zwiększenie o około 13% wartości międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego (ang. International Normalized Ratio, INR). Dlatego należy kontrolować czas protrombinowy/INR u pacjentów otrzymujących leki o działaniu przeciwzakrzepowym, zwłaszcza w pierwszych dniach leczenia etorykoksylem lub po zmianie jego dawki (patrz punkt 4.4).

Leki moczopędne, inhibitory ACE i antagoniści receptora angiotensyny II

NLPZ mogą zmniejszać działanie leków moczopędnych i innych przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych. U niektórych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (np. odwodnionych lub w podeszłym wieku z zaburzoną czynnością nerek) jednoczesne stosowanie inhibitora ACE lub antagonisty receptora angiotensyny II i produktów leczniczych hamujących cyklooksigenazę może powodować dalsze zaburzenia czynności nerek, włącznie z możliwością wystąpienia ostrej niewydolności nerek, zwykle odwracalnej. Takie interakcje należy brać pod uwagę u pacjentów przyjmujących etorykoksyl jednocześnie z inhibitorami ACE lub antagonistami receptora angiotensyny II. Dlatego kombinację leków należy stosować ostrożnie, zwłaszcza u osób starszych. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni. Należy też rozważyć kontrolowanie czynności nerek po rozpoczęciu skojarzonego leczenia oraz okresowo później.

Kwas acetylosalicylowy

W badaniu z udziałem zdrowych ochotników stwierdzono, że w stanie równowagi stacjonarnej etorykoksyl w dawce 120 mg raz na dobę nie wywierał wpływu na przeciwpłytkowe działanie kwasu acetylosalicylowego (81 mg raz na dobę). Etorykoksyl można podawać jednocześnie z małymi dawkami kwasu acetylosalicylowego stosowanymi w profilaktyce sercowo-naczyniowej. Jednak jednoczesne stosowanie kwasu acetylosalicylowego w małych dawkach i etorykoksylu może zwiększyć częstość owrzodzenia przewodu pokarmowego lub innych zaburzeń w porównaniu ze stosowaniem samego etorykoksylu. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania etorykoksylu z kwasem acetylosalicylowym w większych dawkach niż stosowane w profilaktyce chorób układu krążenia lub z innymi lekami z grupy NLPZ (patrz punkt 5.1 i 4.4).

Cyklosporyna i takrolimus

Nie badano interakcji tych leków z etorykoksylem, ale jednoczesne stosowanie cyklosporyny lub takrolimusu z lekami z grupy NLPZ może zwiększać nefrotoksyczne działanie cyklosporyny lub takrolimusu. Należy kontrolować czynność nerek podczas jednoczesnego stosowania etorykoksylu z cyklosporyną lub takrolimusem.

Interakcje farmakokinetyczne

Wpływ etorykoksylu na parametry farmakokinetyczne innych produktów leczniczych

Lit

Leki z grupy NLPZ zmniejszają wydalanie litu przez nerki, zwiększając w ten sposób jego stężenie w osoczu. Jeśli to konieczne, należy uważnie kontrolować stężenie litu we krwi i dostosować jego dawkę zarówno podczas skojarzonego stosowania, jak i po odstawieniu NLPZ.

Metotreksat

Przeprowadzono dwa badania, w których oceniano działanie etorykoksylu podawanego przez 7 dni w dawce 60 mg, 90 mg lub 120 mg raz na dobę pacjentom z reumatoidalnym zapaleniem stawów, przyjmującym metotreksat raz na tydzień w dawkach od 7,5 mg do 20 mg. Etorykoksyl w dawkach 60 mg i 90 mg nie wpływał na stężenie metotreksatu w osoczu ani na klirens nerkowy metotreksatu. W jednym badaniu etorykoksyl w dawce 120 mg nie wpływał na stężenie, a w drugim badaniu zwiększał stężenie metotreksatu w osoczu o 28% i zmniejszał klirens nerkowy metotreksatu o 13%. Pacjentów przyjmujących jednocześnie etorykoksyl i metotreksat należy obserwować ze względu na działanie toksyczne metotreksatu.

Doustne środki antykoncepcyjne

Etorykoksyl w dawce 60 mg podawany jednocześnie z doustnym środkiem antykoncepcyjnym zawierającym 35 mikrogramów etynyloestradolu (EE) i 0,5 do 1 mg noretynodronu przez 21 dni zwiększał o 37% wartość AUC_{0-24h} EE w stanie stacjonarnym. Etorykoksyl w dawce 120 mg podawany z tym samym doustnym środkiem antykoncepcyjnym (jednocześnie lub w odstępie 12 godzin) zwiększał AUC_{0-24h} EE w stanie stacjonarnym o 50% do 60%. Podczas wyboru doustnego środka antykoncepcyjnego do stosowania jednocześnie z etorykoksylem należy brać pod uwagę zwiększenie stężenia EE. Zwiększenie stężenia EE może zwiększyć częstość działań niepożądanych związanych ze stosowaniem doustnych środków antykoncepcyjnych (tj. żylne incydenty zakrzepowe u kobiet z grupy ryzyka).

Hormonalna terapia zastępcza (HTZ)

Podawanie etorykoksylu w dawce 120 mg przez 28 dni podczas hormonalnej terapii zastępczej zawierającej sprzężone estrogeny (w dawce 0,625 mg), zwiększyło średnią wartość AUC_{0-24h} w stanie stacjonarnym niesprzężonych estrogenów: estronu (41%), ekwiliny (76%) i 17- β -estradolu (22%). Nie badano wpływu etorykoksylu w zalecanych dawkach 30 mg, 60 mg i 90 mg podczas długotrwałej terapii. Wpływ etorykoksylu w dawce 120 mg na ekspozycję (AUC_{0-24h}) na te estrogenowe składowe sprzężonych estrogenów stanowił mniej niż połowę wpływu obserwowanego podczas stosowania sprzężonych estrogenów w monoterapii, a dawkę zwiększono z 0,625 do 1,25 mg. Znaczenie kliniczne tych danych nie jest znane, a stosowanie większych dawek sprzężonych estrogenów jednocześnie z etorykoksylem nie zostało zbadane. Podczas wyboru pomenopauzalnej hormonalnej terapii zastępczej do stosowania jednocześnie z etorykoksylem należy uwzględnić zwiększenie stężenia estrogenów, gdyż mogłoby się ono wiązać ze zwiększeniem ryzyka działań niepożądanych HTZ.

Prednizon lub prednizolon

W badaniach interakcji etorykoksyl nie wpływał znacząco klinicznie na farmakokinetykę prednizonu lub prednizolonu.

Digoksyna

Etorykoksyl podawany przez 10 dni w dawce 120 mg raz na dobę zdrowym ochotnikom nie zmieniał wartości AUC_{0-24h} digoksyny w stanie stacjonarnym i nie wpływał na jej wydalanie nerkowe. Stwierdzono zwiększenie wartości C_{max} digoksyny (o około 33%). U większości pacjentów zmiana ta nie miała na ogół istotnego znaczenia klinicznego, jednak pacjentów ze zwiększonym ryzykiem działania toksycznego digoksyny należy obserwować podczas jednoczesnego stosowania digoksyny i etorykoksylu.

Wpływ etorykoksylu na produkty lecznicze metabolizowane z udziałem sulfotransferaz

Etorykoksyl jest inhibitorem aktywności ludzkiej sulfotransferazy, zwłaszcza SULT1E1. Wykazano, że etorykoksyl zwiększa stężenie etynyloestradolu w surowicy. Wprawdzie istnieje obecnie mało danych dotyczących działania sulfotransferaz i trwają badania nad znaczeniem klinicznym tych enzymów dla metabolizmu wielu leków, ale zalecane jest zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania etorykoksylu z innymi substancjami czynnymi, które są metabolizowane głównie przez sulfotransferazy (np. salbutamol w postaci doustnej, minoksydyl).

Wpływ etorykoksybu na produkty lecznicze metabolizowane z udziałem izoenzymów CYP

Badania *in vitro* wykazały, że etorykoksyb nie powinien hamować izoenzymów cytochromu P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4. W badaniu z udziałem zdrowych ochotników etorykoksyb w dawce 120 mg raz na dobę nie zmieniał aktywności wątrobowego izoenzymu CYP3A4, ocenionej na podstawie testu oddechowego po podaniu erytromycyny.

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę etorykoksybu

W głównym szlaku metabolicznym etorykoksybu biorą udział enzymy układu CYP. Wydaje się, że w metabolizmie etorykoksybu *in vivo* uczestniczy izoenzym CYP3A4. Badania *in vitro* wskazują, że CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 oraz CYP2C19 również mogą katalizować procesy głównego szlaku metabolicznego etorykoksybu, ale ich udział ilościowy nie został określony w badaniach *in vivo*.

Ketokonazol

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

Worykonazol i mikonazol

Jednoczesne podawanie silnych inhibitorów CYP3A4, worykonazolu (doustnie) lub mikonazolu (miejscowego żelu doustnego) i etorykoksybu powoduje niewielki wzrost ekspozycji na etorykoksyb, ale dostępne dane naukowe nie wskazują, aby to działanie miało znaczenie kliniczne.

Ryfampicyna

Jednoczesne stosowanie etorykoksybu i ryfampicyny, silnego induktora enzymów układu CYP, powodowało zmniejszenie o 65% stężenia etorykoksybu w osoczu. Interakcja ta może prowadzić do nawrotu objawów choroby, gdy oba produkty lecznicze stosowane są jednocześnie. Mimo że informacja ta może sugerować zwiększenie dawki, to nie zaleca się zwiększenia dawki etorykoksybu, gdyż nie badano połączenia ryfampicyny z etorykoksybem w dawkach większych od zalecanych w poszczególnych wskazaniach (patrz punkt 4.2).

Leki zobojętniające

Leki zobojętniające nie wpływają znacząco klinicznie na farmakokinetykę etorykoksybu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących stosowania etorykoksybu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ etorykoksybu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla kobiet w ciąży nie jest znane. Etorykoksyb, tak jak inne substancje czynne hamujące syntezę prostaglandyn, może powodować niedowład macicy oraz przedwczesne zamknięcie przewodu tętniczego (*ductus arteriosus*) w ostatnim trymestrze ciąży. Stosowanie etorykoksybu w czasie ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Jeżeli kobieta zajdzie w ciążę podczas leczenia, stosowanie etorykoksybu trzeba przerwać.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy etorykoksyb przenika do mleka kobiecego. Etorykoksyb przenika do mleka karmiących szczurów. Kobiety stosujące etorykoksyb nie mogą karmić piersią (patrz punkty 4.3 i 5.3).

Płodność

Nie zaleca się stosowania etorykoksybu, podobnie jak innych produktów leczniczych hamujących COX-2, u kobiet planujących ciążę.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pacjenci, u których podczas leczenia etorykoksybem wystąpią zawroty głowy lub senność, nie

powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych bezpieczeństwo stosowania etorykoksylu oceniano u 9295 osób, w tym u 6757 pacjentów z ChZS, RZS, przewlekłym bólem okolicy lędźwiowo-krzyżowej lub zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa (około 600 pacjentów z ChZS lub RZS leczono przez jeden rok lub dłużej).

W badaniach klinicznych profil działań niepożądanych u pacjentów z ChZS i u pacjentów z RZS leczonych etorykoksylbem przez jeden rok lub dłużej był zbliżony.

W badaniu klinicznym dotyczącym ostrego zapalenia stawów w przebiegu dny moczanowej pacjenci byli leczeni etorykoksylbem w dawce 120 mg raz na dobę przez osiem dni. Profil działań niepożądanych w tym badaniu był zasadniczo zbliżony do obserwowanego w badaniu dotyczącym ChZS, RZS i przewlekłego bólu okolicy lędźwiowo-krzyżowej.

W programie dotyczącym bezpieczeństwa dla układu sercowo-naczyniowego analizowano wyniki z trzech badań z grupą kontrolną przyjmującą aktywny komparator: 17 412 pacjentów z ChZS lub RZS leczonych było etorykoksylbem (60 mg lub 90 mg) przez średnio około 18 miesięcy. Dane z tego programu dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono w punkcie 5.1.

W badaniach klinicznych dotyczących leczenia ostrego bólu pooperacyjnego związanego ze stomatologicznym zabiegiem chirurgicznym, do których włączono 614 pacjentów przyjmujących etorykoksylb (w dawce 90 mg lub 120 mg), profil działań niepożądanych był w zasadzie zbliżony do obserwowanego w badaniach dotyczących łącznie leczenia ChZS, RZS i przewlekłego bólu okolicy lędźwiowo-krzyżowej.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Niżej wymienione działania niepożądane występowały częściej niż po podaniu placebo w badaniach klinicznych u pacjentów z ChZS, RZS, przewlekłym bólem okolicy lędźwiowo-krzyżowej lub zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa leczonych etorykoksylbem w dawce 30 mg, 60 mg lub 90 mg aż do zalecanej dawki przez okres do 12 tygodni, w ramach badania programu MEDAL przez okres do 3,5 roku, w krótkotrwałych badaniach ostrego bólu przez okres do 7 dni lub w okresie po wprowadzeniu etorykoksylbu do obrotu (patrz Tabela 1).

Tabela 1

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość*
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zapalenie wyrostka zębodołowego	Często
	zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie dróg moczowych	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	niedokrwistość (głównie związana z krwawieniem z przewodu pokarmowego), leukopenia, małopłytkowość	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	nadwrażliwość [‡] [§]	Niezbyt często
	obrzęk naczynioruchowy/reakcje anafilaktyczne /rzekomoanafilaktyczne, w tym wstrząs [‡]	Rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	obrzęki/zatrzymywanie płynów	Często
	zwiększenie lub zmniejszenie apetytu, zwiększenie masy ciała	Niezbyt często
Zaburzenia psychiczne	lęk, depresja, zmniejszona sprawność umysłowa, omamy [‡]	Niezbyt często
	splątanie [‡] , niepokój (głównie ruchowy) [‡]	Rzadko
Zaburzenia układu	zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, ból	Często

<i>nerwowego</i>	głowy	
	zaburzenia smaku, bezsenność, parestezje/niedoczulica, senność	Niezbyt często
Zaburzenia oka	niewyraźne widzenie, zapalenie spojówek	Niezbyt często
Zaburzenia ucha i błędnika	szумы uszne, zawroty głowy pochodzenia obwodowego	Niezbyt często
Zaburzenia serca	kołatanie serca, zaburzenia rytmu serca [‡]	Często
	migotanie przedsionków, tachykardia [‡] , zastoinowa niewydolność serca, niespecyficzne zmiany w EKG, dławica piersiowa [‡] , zawał mięśnia sercowego [§]	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	nadciśnienie tętnicze	Często
	zaczerwienienie skóry, incydent naczyniowo-mózgowy [§] , przemijający napad niedokrwienny, przełom nadciśnieniowy [‡] , zapalenie naczyń [‡]	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	skurcz oskrzeli [‡]	Często
	kaszel, duszność, krwawienie z nosa	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	ból brzucha	Bardzo często
	zaparcie, wzdęcia, zapalenie błony śluzowej żołądka, zgaga/ refluks, biegunka, niestrawność/dyskomfort w nadbrzuszu, nudności, wymioty, zapalenie błony śluzowej przełyku, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej	Często
	wzdęcie brzucha, zmiany częstości wypróżnień, suchość w jamie ustnej, choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy, wrzody trawienne, w tym perforacja przewodu pokarmowego i krwawienie, zespół jelita drażliwego, zapalenie trzustki [‡]	Niezbyt często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zwiększenie aktywności ALAT, zwiększenie aktywności AspAT	Często
	zapalenie wątroby [‡]	Rzadko
	niewydolność wątroby [‡] , żółtaczką [‡]	Rzadko [†]
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wybroczyny	Często
	obrzęk twarzy, świąd, wysypka, rumień [‡] , pokrzywka [‡]	Niezbyt często
	zespół Stevensa-Johnsona [‡] , toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka [‡] , wykwity polekowe [‡]	Rzadko [†]
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	kurcze/skurcze mięśni, ból mięśni i kości/sztywność	Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	białkomocz, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, niewydolność nerek [‡] (patrz punkt 4.4)	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	astenia/zmęczenie, choroba grypopodobna	Często
	ból w klatce piersiowej	Niezbyt często
Badania diagnostyczne	zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi, zwiększona aktywność kinazy kreatynowej, hiperkaliemia, zwiększenie stężenia kwasu moczowego	Niezbyt często
	zmniejszenie stężenia sodu we krwi	Rzadko
* Kategoria częstości: zdefiniowana dla każdego rodzaju działania niepożądanego na podstawie częstości podanej zgłaszanej w bazie danych z badań klinicznych: 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 ($< 1/10\ 000$).		

‡ To działanie niepożądane zidentyfikowano po wprowadzeniu etorykoksylu do obrotu. Jego częstość oszacowano na podstawie największej częstości obserwowanej w danych ze wszystkich badań klinicznych zestawionych według wskazania i zarejestrowanej dawki.

† Kategorię częstości „Rzadko” zdefiniowano zgodnie z wytycznymi dotyczącymi tekstu Charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) (popr. 2 z września 2009 r.) w oparciu o szacunkową wartość górnej granicy 95-procentowego przedziału ufności dla liczby zdarzeń wynoszącej 0, mając na uwadze liczbę pacjentów leczonych etorykoksylbem w analizie danych z badań fazy III zestawionych wg dawki i wskazania (n=15470).

^β Do reakcji nadwrażliwości zalicza się „uczulenie”, „uczulenie na lek”, „nadwrażliwość na lek”, „nadwrażliwość”, „nadwrażliwość niesklasyfikowaną gdzie indziej”, „reakcję nadwrażliwości” oraz „uczulenie nieswoiste”.

§ Na podstawie analizy danych z długotrwałych badań klinicznych kontrolowanych placebo i z aktywną kontrolą stwierdzono, że stosowanie wybiórczych inhibitorów COX-2 wiązało się ze zwiększeniem ryzyka poważnych tętniczych incydentów zakrzepowych, z zawałem mięśnia sercowego i udarem włącznie. Istniejące dane (zdarzenia niezbyt częste) wskazują, że zwiększenie bezwzględного ryzyka takich incydentów powyżej 1% rocznie jest mało prawdopodobne.

Podczas stosowania leków z grupy NLPZ odnotowano następujące działania niepożądane, których nie można wykluczyć podczas stosowania etorykoksylu: uszkodzenie nerek, 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, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl> Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych podawanie pojedynczych dawek etorykoksylu do 500 mg i dawek wielokrotnych do 150 mg na dobę przez 21 dni nie powodowało istotnych objawów toksyczności. Istnieją doniesienia o ostrym przedawkowaniu etorykoksylu, ale w większości wypadków nie zgłaszano działań niepożądanych. Najczęściej obserwowane działania niepożądane odpowiadały profilowi bezpieczeństwa etorykoksylu (tzn. zdarzenia żołądkowo-jelitowe i zdarzenia dotyczące serca i nerek).

W razie przedawkowania uzasadnione jest wdrożenie standardowych metod podtrzymujących, np. usunięcie niewchłoniętego leku z przewodu pokarmowego, kliniczna obserwacja pacjenta oraz, jeśli jest to konieczne, zastosowanie leczenia wspomagającego.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne, niesteroidowe, koksyby.
Kod ATC: M01AH05

Mechanizm działania

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

W badaniach z zakresu farmakologii klinicznej etorykoksyb w dawkach do 150 mg na dobę powodował zależne od dawki hamowanie aktywności COX-2 bez hamowania COX-1. Etorykoksyb nie hamował syntezy prostaglandyn w żołądku i nie wpływał na czynność płytek krwi.

Cyklooksygenaza jest enzymem odpowiedzialnym za powstawanie prostaglandyn. Zidentyfikowano jej dwa izoenzymy: COX-1 i COX-2. Wykazano, że COX-2 jest izoenzymerem 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, zagnieżdżania 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) etorykoksyb w dawce 60 mg raz na dobę powodował znamienne poprawę w zmniejszaniu bólu oraz oceny statusu choroby przez pacjenta. Korzystny wynik działania obserwowano już w drugiej dobie leczenia i utrzymywał się on do 52 tygodni. Badania z zastosowaniem etorykoksylu w dawce 30 mg raz na dobę wykazały większą skuteczność niż placebo w okresie leczenia przez 12 tygodni (przy zastosowaniu oceny podobnej, jak w wyżej opisanych badaniach). W zakresie badanych dawek etorykoksylu w dawce 60 mg zapewniał znacznie większą poprawę niż w dawce 30 mg w odniesieniu do wszystkich 3 pierwszorzędowych punktów końcowych w 6-tygodniowym okresie leczenia. Nie badano stosowania etorykoksylu w dawce 30 mg w leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawów rąk.

U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) etorykoksyb w dawkach 60 mg i 90 mg raz na dobę powodował znamienne poprawę w zmniejszaniu bólu, stanu zapalnego i mobilności. W badaniach oceniających dawki 60 mg i 90 mg korzystne działanie utrzymywało się podczas 12-tygodniowego okresu leczenia. W badaniu oceniającym dawkę 60 mg w porównaniu z dawką 90 mg, zarówno etorykoksyl w dawce 60 mg jeden raz na dobę, jak i 90 mg jeden raz na dobę był bardziej skuteczny niż placebo. Dawka 90 mg była bardziej skuteczna niż dawka 60 mg w całkowitej ocenie bólu przez pacjentów (na wizualnej skali analogowej 0-100 mm), ze średnią poprawą o -2,71 mm (95% CI: -4,98 mm, -0,45 mm).

U pacjentów, u których występują okresy zaostrzenia stanu zapalnego stawów w przebiegu dny moczanowej etorykoksyl podawany 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 etorykoksyl w dawce 90 mg raz na dobę powodował znamienne poprawę w zmniejszaniu bólu kręgosłupa, stanu zapalnego, zeszywnienia oraz poprawę czynnościową. Kliniczną korzyść ze stosowania etorykoksylu

zaobserwowano już w drugim dniu po rozpoczęciu leczenia i utrzymywała się ona przez cały 52-tygodniowy czas leczenia. W drugim badaniu oceniającym dawkę 60 mg w porównaniu z dawką 90 mg wykazano, że skuteczność etorykoksybu w dawce 60 mg na dobę i 90 mg na dobę jest podobna do skuteczności naproksenu w dawce dobowej 1000 mg. Wśród pacjentów, u których nie uzyskano właściwego działania dawki 60 mg na dobę przez 6 tygodni, zwiększenie dawki do 90 mg na dobę spowodowało poprawę wskaźnika nasilenia bólu kręgosłupa (na wizualnej skali analogowej 0-100 mm) w porównaniu z ciągłym stosowaniem dawki 60 mg na dobę, ze średnią poprawą o -2,70 mm (95% CI: -4,88 mm, -0,52 mm).

W badaniu klinicznym oceniającym pooperacyjny ból związany ze stomatologicznym zabiegiem chirurgicznym, etorykoksyb w dawce 90 mg podawano do 3 dni raz na dobę. W podgrupie pacjentów z umiarkowanym bólem w chwili rozpoczęcia badania działanie przeciwbólowe etorykoksybu w dawce 90 mg było zbliżone do działania wywieranego przez ibuprofen w dawce 600 mg (16,11 vs. 16,39; P=0,722) oraz silniejsze od działania paracetamolu z kodeiną w dawce 600 mg+60 mg (11,00; P<0,001) i placebo (6,84; P<0,001) wg pomiaru zmniejszenia bólu w pierwszych 6 godzinach (TOPAR6). Odsetek pacjentów, którzy zgłosili przyjęcie leku doraźnego w ciągu pierwszych 24 godzin dawkowania w grupie przyjmującej etorykoksyb 90 mg, ibuprofen 600 mg co 6 godzin, paracetamol z kodeiną 600 mg+60 mg co 6 godzin oraz placebo, wynosił odpowiednio 40,8%, 25,5%, 46,7% oraz 76,2%. W tym badaniu mediana czasu do wystąpienia działania etorykoksybu w dawce 90 mg (zauważalne złagodzenie bólu) wynosiła 28 minut od przyjęcia.

Bezpieczeństwo stosowania

Wielonarodowościowy długotrwały program dotyczący zastosowania 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 randomizowanych badań z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanych aktywnym komparatorem (MEDAL, EDGE II oraz EDGE).

MEDAL było badaniem dotyczącym wyników uzyskanych dla układu sercowo-naczyniowego pod względem występowania punktu końcowego, przeprowadzonym z udziałem 17 804 pacjentów z ChZS oraz 5700 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 średnio 20,3 miesiąca (maksymalnie 42,3 miesiąca, mediana 21,3 miesiąca). W badaniu tym rejestrowano wyłącznie ciężkie działania niepożądane oraz przypadki przerwania leczenia z powodu wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych.

Badania EDGE i EDGE II porównywały tolerancję przez przewód pokarmowy etorykoksybu w porównaniu z diklofenakiem. Do badania EDGE włączono 7111 pacjentów z ChZS leczonych etorykoksybem w dawce 90 mg na dobę (dawka 1,5-krotnie większa od dawki zalecanej w ChZS) lub diklofenakiem w dawce 150 mg na dobę przez średnio 9,1 miesiąca (maksymalnie 16,6 miesiąca, mediana 11,4 miesiąca). Do badania EDGE II włączono 4086 pacjentów z RZS leczonych albo etorykoksybem w dawce 90 mg na dobę lub diklofenakiem w dawce 150 mg na dobę przez średnio 19,2 miesiąca (maksymalnie 33,1 miesiąca, mediana 24 miesiące).

W łącznym programie MEDAL, 34 701 pacjentów z ChZS lub RZS leczono przez średnio 17,9 miesiąca (maksymalnie 42,3 miesiąca, mediana 16,3 miesiąca), przy czym u około 12 800 pacjentów leczenie trwało dłużej niż 24 miesiące. U pacjentów włączonych do programu zakres czynników ryzyka dla układu sercowo-naczyniowego i żołądkowo-jelitowego przed rozpoczęciem badania był szeroki. Z programu wykluczono pacjentów po niedawno przebytych zawale mięśnia sercowego oraz tych, u których w ciągu poprzednich 6 miesięcy wykonano operację pomostowania tętnicy wieńcowej bądź przezskórną interwencję wieńcową. Podczas badań dozwolone było stosowanie leków gastroprotekcyjnych oraz kwasu acetylosalicylowego w małej dawce.

Bezpieczeństwo całkowite:

Nie stwierdzono znaczącej różnicy między etorykoksybem i diklofenakiem w zakresie częstości zakrzepowych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Działania niepożądane dotyczące serca i nerek

obserwowano częściej podczas stosowania etorykoksybu niż diklofenaku, a efekt ten był zależny od dawki (patrz niżej odpowiednie wyniki). Działania niepożądane dotyczące przewodu pokarmowego i wątroby obserwowano znacznie częściej podczas stosowania diklofenaku niż etorykoksybu. Częstość działań niepożądanych w badaniach EDGE i EDGE II oraz działań niepożądanych uznanych za ciężkie lub prowadzących do przerwania leczenia w badaniu MEDAL była większa w przypadku stosowania etorykoksybu niż diklofenaku.

Dane dotyczące bezpieczeństwa dla układu sercowo-naczyniowego:

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

Tabela 2: Częstość potwierdzonych zakrzepowych zdarzeń sercowo-naczyniowych (łącznie dane z programu MEDAL)			
-	Etorykoksyb (N=16 819) 25 836 pacjentolat	Diklofenak (N=16 483) 24766 pacjentolat	Porównanie między leczonymi grupami
-	Częstość[†] (95% CI)	Częstość[†] (95% CI)	Ryzyko względne (95% CI)
Potwierdzone ciężkie zakrzepowe sercowo-naczyniowe działania niepożądane			
Zgodne z protokołem	1,24 (1,11, 1,38)	1,30 (1,17, 1,45)	0,95 (0,81, 1,11)
Zgodne z zaplanowanym leczeniem (ITT)	1,25 (1,14, 1,36)	1,19 (1,08, 1,30)	1,05 (0,93, 1,19)
Potwierdzone zdarzenia sercowe			
Zgodne z protokołem	0,71 (0,61, 0,82)	0,78 (0,68, 0,90)	0,90 (0,74, 1,10)
Zgodne z zaplanowanym leczeniem (ITT)	0,69 (0,61, 0,78)	0,70 (0,62, 0,79)	0,99 (0,84, 1,17)
Potwierdzone zdarzenia naczyniowo-mózgowe			
Zgodne z protokołem	0,34 (0,28, 0,42)	0,32 (0,25, 0,40)	1,08 (0,80, 1,46)
Zgodne z zaplanowanym leczeniem (ITT)	0,33 (0,28, 0,39)	0,29 (0,24, 0,35)	1,12 (0,87, 1,44)
Potwierdzone zdarzenia dotyczące naczyń obwodowych			
Zgodne z protokołem	0,20 (0,15, 0,27)	0,22 (0,17, 0,29)	0,92 (0,63, 1,35)
Zgodne z zaplanowanym leczeniem (ITT)	0,24 (0,20, 0,30)	0,23 (0,18, 0,28)	1,08 (0,81, 1,44)
[†] Liczba zdarzeń na 100 pacjentolat; CI=przedział ufności N=całkowita liczba pacjentów włączonych do populacji zgodnej z protokołem			
Zgodne z protokołem: wszystkie zdarzenia w trakcie badania lub w ciągu 14 dni od jego przerwania (z wyłączeniem: pacjentów, którzy w tym czasie przyjęli <75% badanego leku lub przyjmowali przez >10% czasu inny niż badany NLPZ).			
Zgodne z zaplanowanym leczeniem: wszystkie potwierdzone zdarzenia, które wystąpiły przed zakończeniem badania (włącznie z pacjentami, którzy mogli być narażeni na leczenie nieobjęte badaniem po przerwaniu stosowania leku badanego). Całkowita liczba pacjentów podlegających randomizacji, n=17412 w grupie etorykoksybu i 17289 w grupie diklofenaku.			

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

Zdarzenia dotyczące serca i nerek

Okolo 50% pacjentów włączonych do badania MEDAL miało w wywiadzie nadciśnienie tętnicze przed rozpoczęciem badania. W badaniu tym częstość przypadków przerwania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych związanych z nadciśnieniem tętniczym była znacząco większa u pacjentów leczonych etorykoksybem niż u pacjentów otrzymujących diklofenak. Częstość działań niepożądanych związanych z zastoinową niewydolnością serca (przerwanie leczenia i ciężkie zdarzenia) była zbliżona w grupie otrzymującej etorykoksyby w dawce 60 mg i w grupie otrzymującej diklofenak w dawce 150 mg, lecz większa w grupie otrzymującej etorykoksyby w dawce 90 mg niż w grupie leczonej diklofenakiem w dawce 150 mg (różnica istotna statystycznie dla etorykoksybu w dawce 90 mg w porównaniu z diklofenakiem w dawce 150 mg dla grupy z ChZS w badaniu MEDAL). Częstość potwierdzonych działań niepożądanych związanych z zastoinową niewydolnością serca (zdarzeń, które były ciężkie i wymagały hospitalizacji lub wizyty w oddziale ratunkowym szpitala) była nieznacznie większa w grupie leczonej etorykoksybem niż w grupie leczonej diklofenakiem w dawce 150 mg, i zależała od dawki. Częstość 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 (różnica statystycznie istotna dla etorykoksybu w dawce 90 mg, lecz nieistotna statystycznie dla etorykoksybu w dawce 60 mg).

Wyniki dotyczące serca i nerek w badaniach EDGE i EDGE II odpowiadały opisanym wynikom uzyskanym w badaniu MEDAL.

W indywidualnych programach badawczych MEDAL dotyczących etorykoksybu (w dawce 60 mg lub 90 mg) całkowita częstość przypadków przerwania leczenia w każdej leczonej grupie 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 większy odsetek przypadków przerwania leczenia dotyczył 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 składających się na program MEDAL istotnie mniejszą częstość przypadków przerwania leczenia z powodu wystąpienia jakichkolwiek klinicznych działań niepożądanych dotyczących przewodu pokarmowego (tj. niestrawność, ból brzucha, owrzodzenie) 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 pacjentolat w ciągu całego okresu badania były następujące: 3,23 dla etorykoksybu oraz 4,96 dla diklofenaku w badaniu MEDAL; 9,12 dla etorykoksybu i 12,28 dla diklofenaku w badaniu EDGE i 3,71 dla etorykoksybu oraz 4,81 dla diklofenaku w badaniu EDGE II.

Wyniki oceny bezpieczeństwa dla układu pokarmowego uzyskane w Programie MEDAL:

Wszystkie zdarzenia dotyczące górnego odcinka przewodu pokarmowego określono 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 wszystkich zdarzeń w górnym odcinku przewodu pokarmowego była istotnie mniejsza w grupie leczonej etorykoksybem niż w grupie przyjmującej diklofenak. Nie stwierdzono istotnej różnicy między grupą leczoną etorykoksybem a grupą leczoną diklofenakiem pod względem liczby zdarzeń powikłanych. W podzbiorze zdarzeń krwotocznych z górnego odcinka przewodu pokarmowego (łącznie powikłanych i niepowikłanych) nie stwierdzono istotnej różnicy między grupą leczoną etorykoksybem a grupą przyjmującą diklofenak. U pacjentów przyjmujących jednocześnie kwas acetylosalicylowy w małej dawce (około 33% pacjentów) korzyści w odniesieniu do górnego odcinka przewodu pokarmowego z przyjmowania etorykoksybu nie były statystycznie istotne w porównaniu z diklofenakiem.

Wskaźnik potwierdzonych powikłanych i niepowikłanych zdarzeń w górnym odcinku przewodu pokarmowego (perforacji, owrzodzeń i krwawień [POK]) na sto pacjentolat wyniósł 0,67 (95% CI 0,57; 0,77) w grupie etorykoksylu i 0,97 (95% CI 0,85; 1,10) w grupie diklofenaku, co daje ryzyko względne 0,69 (95% CI 0,57; 0,83).

Oceniono wskaźnik potwierdzonych zdarzeń w górnym odcinku przewodu pokarmowego u osób w podeszłym wieku i największą redukcję wskaźnika zdarzeń na sto pacjentolat stwierdzono u osób w wieku co najmniej 75 lat (1,35 [95% CI 0,94; 1,87] i 2,78 [95% CI 2,14; 3,56]) odpowiednio dla etorykoksylu i diklofenaku.

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

Wyniki oceny bezpieczeństwa dla wątroby uzyskane w Programie MEDAL:

Stosowanie etorykoksylu wiązało się ze statystycznie istotnie mniejszą częstością przerwania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych dotyczących wątroby niż obserwowana podczas stosowania diklofenaku. Zestawienie danych z programu MEDAL wskazuje, że 0,3% pacjentów leczonych etorykoksylbem i 2,7% pacjentów przyjmujących diklofenak przerwało leczenie z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z wątrobą. Wskaźnik na sto pacjentolat wyniósł 0,22 w etorykoksylu i 1,84 w grupie diklofenaku (wartość $p < 0,001$ dla etorykoksylu względem diklofenaku). Jednak większość występujących w programie MEDAL zdarzeń niepożądanych dotyczących wątroby nie uznano za ciężkie.

Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania dla zakrzepowych zdarzeń sercowo-naczyniowych

W badaniach klinicznych (z wyjątkiem programu badań MEDAL) około 3100 pacjentów otrzymało etorykoksylb w dawce dobowej ≥ 60 mg przez 12 tygodni lub dłużej. Nie zaobserwowano zauważalnej różnicy w częstości potwierdzonych, ciężkich zakrzepowych działań niepożądanych w układzie sercowo-naczyniowym między pacjentami przyjmującymi etorykoksylb w dawce 60 mg lub większej, placebo lub NLPZ inne niż naproksen. Jednak częstość takich zdarzeń była większa u pacjentów przyjmujących etorykoksylb w porównaniu z pacjentami przyjmującymi naproksen w dawce 500 mg dwa razy na dobę. Różnica aktywności antyagregacyjnej między niektórymi NLPZ hamującymi COX-1 a wybiórczymi inhibitorami COX-2 może mieć znaczenie kliniczne u pacjentów z ryzykiem wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Wybiórcze inhibitory COX-2 zmniejszają wytwarzanie układowej prostacykliny (z tego względu prawdopodobnie również śródbłonkowej), pozostając bez wpływu na tromboksan płytkowy. Znaczenie kliniczne uzyskanych obserwacji nie zostało określone.

Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania w odniesieniu do przewodu pokarmowego

W dwóch 12-tygodniowych badaniach z podwójnie ślepą próbą, z oceną endoskopową, łączna częstość wrzodów żołądka i (lub) dwunastnicy była znamiennej mniejsza u pacjentów leczonych etorykoksylbem w dawce 120 mg raz na dobę niż u pacjentów leczonych naproksenem w dawce 500 mg dwa razy na dobę, bądź ibuprofenem w dawce 800 mg trzy razy na dobę. Częstość wrzodów żołądka i (lub) dwunastnicy była większa w grupie etorykoksylu niż w grupie placebo.

Badanie czynności nerek u osób w podeszłym wieku

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu w grupach równoległych z podwójnie ślepą próbą oceniano wpływ 15-dniowej terapii etorykoksylbem (90 mg), celekoksylbem (200 mg dwa razy na dobę), naproksenem (500 mg dwa razy na dobę) i placebo na nerkowe wydalanie sodu, ciśnienie tętnicze i inne parametry czynności nerek u osób w wieku od 60 do 85 lat stosujących dietę z zawartością sodu 200 mEq/dobę.

Etorykoksylb, celekoksylb i naproksen miały podobny wpływ na nerkowe wydalanie sodu w ciągu 2 tygodni leczenia. Wszystkie aktywne komparatory wykazały działanie zwiększające skurczowe ciśnienie tętnicze względem placebo, jednak stosowanie etorykoksylu wiązało się z istotnym statystycznie zwiększeniem ciśnienia tętniczego w 14. dniu leczenia w porównaniu z celekoksylbem

i naproksenem (średnia zmiana ciśnienia skurczowego wobec wartości początkowych: etorykoksylb 7,7 mmHg, celekoksylb 2,4 mmHg, naproksen 3,6 mmHg).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Etorykoksylb jest dobrze wchłaniany po podaniu doustnym. Całkowita dostępność biologiczna po podaniu doustnym wynosi około 100%. Po podawaniu 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 upływie około 1 godziny (T_{max}). Średnia geometryczna pola pod krzywą (AUC_{0-24h}) wynosiła $37,8 \mu\text{g h/ml}$. W zakresie dawek klinicznych etorykoksylb wykazuje farmakokinetykę liniową.

Podawanie produktu leczniczego z posiłkiem (bogatotłuszczowym) nie wpływało na wydłużenie czasu wchłaniania etorykoksylbu w dawce 120 mg. Stopień wchłaniania był zmniejszony: wartość C_{max} zmniejszała się o 36%, T_{max} wydłużył o 2 godziny. Dane te nie mają znaczenia klinicznego. Podczas badań klinicznych etorykoksylb był podawany niezależnie od posiłków.

Dystrybucja

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

Etorykoksylb przenika przez łożysko u szczurów i u królików oraz przez barierę krew-mózg u szczurów.

Metabolizm

Etorykoksylb jest w znacznym stopniu metabolizowany. Mniej niż 1% dawki wykrywane jest w moczu w postaci niezmienionej. Główny szlak metaboliczny z wytworzeniem pochodnej 6'-hydroksymetylowej katalizowany jest przez enzymy układu cytochromu P450. CYP3A4 bierze udział w metabolizmie etorykoksylbu *in vivo*. Badania *in vitro* wykazują, że enzymy CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 i CYP2C19 także katalizują główny szlak metaboliczny, ale ich udział ilościowy *in vivo* nie został zbadany.

U ludzi zidentyfikowano pięć metabolitów. Główny metabolit, kwas 6'-karboksylowy etorykoksylbu, powstaje w wyniku dalszego utleniania pochodnej 6'-hydroksymetylowej. Główne metabolity nie wykazują wymiernego działania lub wykazują jedynie słabe działanie jako inhibitory COX-2. Żaden z tych metabolitów nie hamuje COX-1.

Eliminacja

Po dożylnym podaniu ochotnikom 25 mg znakowanego promieniotwórczo etorykoksylbu, 70% radioaktywności wykrywano w moczu, a 20% w kale, głównie w postaci metabolitów. Mniej niż 2% stanowiła postać niezmieniona.

Eliminacja etorykoksylbu następuje prawie wyłącznie w wyniku przemian metabolicznych, a następnie wydalania nerkowego. Stężenia etorykoksylbu w stanie stacjonarnym osiągnane są w ciągu 7 dni podawania raz na dobę dawki 120 mg, ze wskaźnikiem kumulacji wynoszącym około 2, co odpowiada okresowi półtrwania fazy kumulacji około 22 godzin. Klirens osoczowy dożylnej dawki 25 mg określono na około 50 ml/min.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Płeć

Farmakokinetyka etorykoksylbu u mężczyzn i kobiet jest podobna.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności wątroby (5-6 punktów wg Childa-Pugha), otrzymujących etorykoksyl w dawce 60 mg raz na dobę średnia wartość AUC była zwiększona o 16% w porównaniu z osobami zdrowymi otrzymującymi taką samą dawkę. Średnia wartość AUC u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (7-9 punktów wg Childa-Pugha) otrzymujących etorykoksyl w dawce 60 mg *co drugi dzień* była zbliżona do średnich wartości u osób zdrowych otrzymujących etorykoksyl w dawce 60 mg raz na dobę. Nie zbadano dawki 30 mg raz na dobę w tej populacji. Brak klinicznych lub farmakokinetycznych danych dotyczących stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (≥ 10 punktów wg Childa-Pugha). (Patrz punkty 4.2 i 4.3)

Zaburzenia czynności nerek

Farmakokinetyka pojedynczej dawki etorykoksylu 120 mg u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością nerek oraz u pacjentów z krańcową niewydolnością nerek poddawanych hemodializie 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 i 4.4)

Dzieci i młodzież

Nie badano farmakokinetyki etorykoksylu u dzieci (<12 lat).

W badaniu dotyczącym farmakokinetyki (n=16) u 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 i u osób o masie ciała >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 i młodzieży (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach nieklinicznych nie wykazano genotoksycznego działania etorykoksylu. Etorykoksyl nie wykazywał działania rakotwórczego u myszy. U szczurów otrzymujących etorykoksyl raz na dobę przez około 2 lat w dawkach ponaddwukrotnie większych od dobowej dawki stosowanej u ludzi (90 mg), w oparciu o ekspozycję układową, obserwowano gruczolaki wątrobowokomórkowe i gruczolaki pęcherzykowe tarczycy. Uważa się, że stwierdzony u szczurów gruczolak wątrobowokomórkowy oraz gruczolak pęcherzykowy tarczycy są następstwem swoistego dla tego gatunku mechanizmu indukcji CYP w wątrobie. Etorykoksyl nie powoduje indukcji CYP3A w wątrobie u ludzi.

W badaniach na szczurach toksyczne działanie etorykoksylu na przewód pokarmowy zwiększało się wraz ze zwiększeniem dawki i czasu ekspozycji. W trwającym 14 tygodni badaniu toksyczności etorykoksyl powodował owrzodzenie przewodu pokarmowego przy ekspozycji większej niż obserwowana po podaniu dawki terapeutycznej u ludzi. W badaniach toksyczności trwających 53 i 106 tygodni owrzodzenia przewodu pokarmowego u szczurów obserwowano również przy ekspozycji porównywalnej do osiąganego po podaniu dawki terapeutycznej u ludzi. U psów stwierdzono nieprawidłowości dotyczące nerek i przewodu pokarmowego przy większych stężeniach etorykoksylu.

W badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję u szczurów nie wykazano teratogenicznego działania etorykoksylu podawanego w dawkach 15 mg/kg mc./dobę (co stanowi około 1,5-krotnie większą dawkę od dawki dobowej stosowanej u ludzi [90 mg] w oparciu o narażenie układowe). U królików zwiększenie częstości związanych z leczeniem wad układu serowo-naczyniowego obserwowano przy poziomie narażenia mniejszym niż narażenie kliniczne podczas stosowania u ludzi dawki dobowej (90 mg). Obserwowano jednak występowanie deformacji zewnętrznych bądź w obrębie układu kostnego płodów niezwiązanych ze stosowanym leczeniem. U szczurów i królików występowało zwiększenie liczby wczesnych poronień przy narażeniu większym lub równym 1,5-krotnemu narażeniu u ludzi (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Etorykoksyb przenika do mleka samic szczurów w okresie laktacji i osiąga w nim stężenie 2-krotnie większe niż w osoczu. Obserwowano zmniejszenie masy ciała młodych szczurów karmionych mlekiem samic otrzymujących etorykoksyb w okresie laktacji.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Wapnia wodorofosforan, bezwodny
Celuloza mikrokrystaliczna
Powidon K29-32
Magnezu stearynian
Kroskarmeloza sodowa

Otoczka

Hypromeloza 15 cP
Laktoza jednowodna
Tytanu dwutlenek (E 171)
Triacetyna

Dodatkowo w tabletkach 30 mg, 60 mg, 120 mg:
Indygotyna, lak (E 132)
Żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Bez specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki powlekane są pakowane w blistry OPA/Aluminium/PVC/Aluminium lub pojemnik do tabletek z HDPE z zakrętką PP zawierającą środek pochłaniający wilgoć, z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci, w tekturowym pudełku.

Tabletki o mocy 30 mg, 60 mg

Blistry

Wielkości opakowań: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 tabletek powlekanych.

Butelki

Wielkości opakowań: 5, 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 tabletek powlekanych.

Tabletki o mocy 90 mg; 120 mg

Blistry i butelki

Wielkości opakowań: 5, 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl, Austria

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Kostarox, 30 mg	Pozwolenie nr 23499
Kostarox, 60 mg	Pozwolenie nr 23500
Kostarox, 90 mg	Pozwolenie nr 23501
Kostarox, 120 mg	Pozwolenie nr 23502

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.10.2016 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

03.11.2023 r.