

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 30, 60, 90 lub 120mg etorykoksylu (*Etoricoxibum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane (tabletki).

Roticox, 30 mg tabletki: białe lub prawie białe, okrągłe (średnica 6 mm), lekko obustronnie wypukłe, ze ściętymi brzegami.

Roticox, 60 mg tabletki: lekko brązowo żółte, okrągłe (średnica 8 mm), obustronnie wypukłe, ze ściętymi brzegami, z wytłoczonym napisem „60” po jednej stronie.

Roticox, 90 mg tabletki: różowe, okrągłe (średnica 9 mm), obustronnie wypukłe, ze ściętymi brzegami, z wytłoczonym napisem „90” po jednej stronie.

Roticox, 120 mg tabletki: brązowo czerwone, okrągłe (średnica 10 mm), lekko obustronnie wypukłe, ze ściętymi brzegami, z linią podziału po jednej stronie. Linia podziału nie jest przeznaczona do podziału tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

Produkt leczniczy Roticox jest wskazany do stosowania u dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat, do krótkotrwałego leczenia bólu o nasileniu umiarkowanym związanego ze stomatologicznym zabiegiem chirurgicznym.

Decyzję o przepisaniu selektywnego inhibitora COX-2 należy podejmować na podstawie oceny indywidualnych zagrożeń mogących wystąpić u pacjenta (patrz punkty 4.3, 4.4).

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

1

Reumatoidalne zapalenie stawów

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

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa.

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

Leczenie ostrego bólu

W przypadku ostrych zespołów bólowych etorykoksylb należy stosować wyłącznie w okresie występowania ostrych objawów bólowych.

Ostre zapalenie stawów w przebiegu dny moczanowej

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

Ból po stomatologicznym zabiegu chirurgicznym

Zalecana dawka wynosi 90 mg jeden raz na dobę, a leczenie z zastosowaniem takiej dawki może trwać maksymalnie 3 dni. Niektórzy pacjenci mogą wymagać innej analgezji pooperacyjnej oprócz produktu leczniczego Roticox podczas trzydniowej terapii.

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

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

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

Dawka zalecana 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.

Dawka zalecana w przypadku ostrego bólu po stomatologicznym zabiegu chirurgicznym nie powinna być większa niż 90 mg na dobę, a leczenie z zastosowaniem takiej dawki może trwać maksymalnie 3 dni.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Niezależnie od wskazania u pacjentów z łagodną niewydolnością wątroby (5-6 punktów wg skali Child-Pugh) nie należy stosować dawki większej niż 60 mg jeden raz na dobę. U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby (7-9 punktów wg skali Child-Pugh), niezależnie od wskazania, nie należy stosować dawki większej niż 30 mg jeden 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 Child-Pugh). Z tego względu stosowanie produktu u tych pacjentów jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności 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 i 4.4).

Dzieci i młodzież

Etorykoksyl jest przeciwwskazany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 16 lat (patrz punkt 4.3).

Sposób podawania

Produkt leczniczy Roticox przeznaczony jest do stosowania doustnego i może być przyjmowany niezależnie od posiłków. Działanie może rozpocząć się szybciej, jeśli produkt leczniczy Roticox 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 żołądka i (lub) dwunastnicy 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 Child-Pugh).
- 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 tętniczego krwi.
- 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 występowanie zaburzeń w obrębie górnego odcinka przewodu pokarmowego [perforacje, owrzodzenia, krwawienia (ang. PUBs)]; niektóre z nich prowadziły do zgonu.

Należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia pacjentów, u których istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań w obrębie górnego odcinka 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 etorykoksybu i kwasu acetylosalicylowego (nawet małych dawek) istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia dalszych działań niepożądanych w obrębie 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. Ze względu na to, że ryzyko zaburzeń sercowo-naczyniowych w trakcie stosowania etorykoksybu może zwiększać się w zależności od dawki i okresu terapii, należy zastosować najkrótszy możliwy okres leczenia i najmniejszą dawkę dobową. Potrzeba objawowego leczenia przeciwbólowego i reakcja pacjenta na leczenie powinny być okresowo oceniane, 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 dotyczących układu krążenia (np. z nadciśnieniem tętniczym, hiperlipidemią, cukrzycą, osoby palące), 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 punkty 4.5 i 5.1).

Wpływ na nerki

Prostaglandyny powstające w nerkach mogą pełnić rolę wyrównawczą w utrzymywaniu przepływu nerkowego. Z tego względu, w warunkach zaburzonego przepływu nerkowego stosowanie etorykoksybu może powodować zmniejszenie powstawania prostaglandyn, a wtórnie – zmniejszenie przepływu krwi przez nerki i zaburzenie czynności nerek. Największe ryzyko wystąpienia takiego działania istnieje u pacjentów z wcześniej występującym znacznym zaburzeniem czynności nerek, niewyrównaną niewydolnością serca lub marskością wątroby. U tych pacjentów należy rozważyć monitorowanie czynności nerek.

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. 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 etorykoksyb 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 etorykoksylu.

Stosowanie etorykoksylu może być związane z częstszymi przypadkami wystąpienia ciężkiego nadciśnienia tętniczego w porównaniu z innymi NLPZ i selektywnymi inhibitorami COX-2, zwłaszcza po zastosowaniu dużych dawek. Z tego względu, przed leczeniem etorykoksylem należy kontrolować nadciśnienie tętnicze (patrz punkt 4.3) oraz należy zwrócić szczególną uwagę na konieczność monitorowania ciśnienia tętniczego krwi podczas leczenia etorykoksylem. Ciśnienie tętnicze krwi należy kontrolować w ciągu dwóch tygodni po rozpoczęciu leczenia i okresowo w dalszym czasie. Jeśli zwiększy się znacząco ciśnienie tętnicze krwi, należy rozważyć alternatywną metodę leczenia.

Wpływ na wątrobę

W badaniach klinicznych u około 1% pacjentów leczonych do roku etorykoksylem w dawce 30 mg, 60 mg lub 90 mg na dobę, nastąpiło zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) i (lub) aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) (około trzykrotne lub większe przekroczenie górnej granicy wartości prawidłowych).

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 monitorowany. Jeśli wystąpią objawy niewydolności wątroby lub zostanie stwierdzone utrzymywanie się nieprawidłowych wyników (ponad trzykrotne przekroczenie górnej granicy wartości prawidłowych), należy przerwać stosowanie etorykoksylu.

Ogólne

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

Należy zachować ostrożność podczas stosowania etorykoksylu u pacjentów odwodnionych. Wskazane jest nawodnić pacjentów przed rozpoczęciem leczenia etorykoksylem.

Po wprowadzeniu do obrotu, podczas stosowania NLPZ i niektórych selektywnych inhibitorów COX-2 odnotowano bardzo rzadko występowanie ciężkich reakcji skórnych, niektóre z nich kończące się zgonem, w tym złuszczonego zapalenia skóry, zespołu Stevensa-Johnsona i toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka (patrz punkt 4.8). Ryzyko wystąpienia tych działań jest prawdopodobnie największe na początku terapii, większość powikłań notowano w ciągu pierwszego miesiąca leczenia. Poważne reakcje nadwrażliwości (takie jak anafilaksja i obrzęk naczynioruchowy) odnotowano u pacjentów otrzymujących etorykoksyl (patrz punkt 4.8). Niektóre selektywne inhibitory COX-2 były związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia reakcji skórnych u pacjentów, u których występowała alergia na niektóre leki. Należy przerwać stosowanie etorykoksylu w wypadku wystąpienia pierwszych objawów wysypki skórnej, zmian na błonach śluzowych lub jakichkolwiek innych objawów nadwrażliwości.

Etorykoksyl może maskować gorączkę i inne objawy stanu zapalnego lub infekcji.

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 ciążę (patrz punkty 4.6, 5.1 i 5.3).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Doustne leki przeciwzakrzepowe: U osób przyjmujących długotrwale warfarynę, podawanie etorykoksylu w dawce 120 mg na dobę było związane ze zwiększeniem o około 13% międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego (ang. International Normalized Ratio, INR) czasu protrombinowego. Z tego względu, należy kontrolować czas protrombinowy u pacjentów otrzymujących leki o działaniu przeciwzakrzepowym, szczególnie w pierwszych dniach leczenia etorykoksylem lub po zmianie jego dawki (patrz punkt 4.4).

Leki moczopędne, inhibitory konwertazy angiotensyny (inhibitory ACE) i antagoniści receptora angiotensyny II: NLPZ mogą zmniejszać działanie leków moczopędnych i innych leków przeciwnadciśnieniowych. U niektórych pacjentów z zaburzoną czynnością nerek (np. u pacjentów odwodnionych lub u pacjentów w wieku podeszłym z zaburzoną czynnością nerek) jednoczesne stosowanie inhibitora ACE lub antagonisty receptora angiotensyny II i leków hamujących cyklooksygenazę może powodować dalsze, zwykle odwracalne, zaburzenia czynności nerek, w tym możliwą ostrą niewydolność nerek. Należy rozważyć możliwość wystąpienia interakcji u pacjentów stosujących etorykoksyl jednocześnie z inhibitorami konwertazy angiotensyny lub antagonistami receptora angiotensyny II. Dlatego kombinację leków należy stosować ostrożnie, zwłaszcza u osób starszych. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni. Należy też rozważyć monitorowanie czynności nerek po rozpoczęciu leczenia towarzyszącego, a także okresowo w okresie późniejszym.

Kwas acetylosalicylowy: W badaniu przeprowadzonym z udziałem zdrowych ochotników stwierdzono, że w stanie równowagi stacjonarnej etorykoksyl w dawce 120 mg jeden raz na dobę, nie wywierał wpływu na działanie antyagregacyjne kwasu acetylosalicylowego (81 mg jeden raz na dobę). Etorykoksyl może być stosowany jednocześnie z małymi dawkami kwasu acetylosalicylowego podawanymi profilaktycznie w chorobach układu krążenia. Jednakże, jednoczesne stosowanie kwasu acetylosalicylowego w małych dawkach i etorykoksylu może zwiększyć częstość występowania owrzodzeń przewodu pokarmowego lub innych zaburzeń w porównaniu do stosowania samego etorykoksylu. Nie jest zalecane jednoczesne stosowanie 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, jednakże jednoczesne stosowanie cyklosporyny lub takrolimusu z lekami z grupy NLPZ może zwiększać działanie cyklosporyny lub takrolimusu, uszkadzające nerki. Należy monitorować czynność nerek podczas jednoczesnego stosowania etorykoksylu z cyklosporyną lub takrolimusem.

Interakcje farmakokinetyczne

Wpływ etorykoksylu 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 dostosować jego dawkę zarówno podczas skojarzonego stosowania, jak i po odstawieniu leku z grupy NLPZ.

Metotreksat: Przeprowadzono dwa badania, w których stosowano etorykoksyl w dawce 60 mg, 90 mg lub 120 mg, jeden raz na dobę, przez 7 dni u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, przyjmujących 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, etorykoksyl w dawce 120 mg zwiększał stężenie metotreksatu w osoczu o 28% i zmniejszał klirens

nerkowy metotreksatu o 13%. Pacjentów przyjmujących jednocześnie etorykoksyb i metotreksat należy obserwować ze względu na działanie toksyczne metotreksatu.

Doustne leki antykoncepcyjne: Podczas jednoczesnego stosowania etorykoksylu w dawce 60 mg i doustnego leku antykoncepcyjnego zawierającego 35 mikrogramów etynyloestradolu (ang. EE) oraz 0,5 do 1 mg noretynonu przez 21 dni, stwierdzono zwiększenie wartości AUC₀₋₂₄ godz. EE w stanie stacjonarnym o 37%. Etorykoksyb podawany w dawce 120 mg z tym samym doustnym lekiem antykoncepcyjnym, jednocześnie lub w odstępie 12 godzin, wpływał na zwiększenie wartości AUC₀₋₂₄ godz. EE w stanie stacjonarnym od 50% do 60%. Wybierając doustny lek antykoncepcyjny stosowany jednocześnie z etorykoksylbem, należy rozważyć zwiększenie stężenia EE. Zwiększenie stężenia EE może zwiększać występowanie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem doustnych leków antykoncepcyjnych (np. żylne incydenty zakrzepowe u kobiet z grupy ryzyka).

Hormonalna terapia zastępcza (HTZ): Podczas stosowania hormonalnej terapii zastępczej zawierającej skoniugowane estrogeny (np. PREMARIN w dawce 0,625 mg) jednocześnie z etorykoksylbem w dawce 120 mg przez 28 dni, stwierdzono zwiększenie średniej wartości AUC₀₋₂₄ godz. w stanie stacjonarnym niesprężonych estrogenów: estronu (41%), ekwiliny (76%) i 17- β -estradolu (22%). Skutek działania etorykoksylu w dawkach 30 mg, 60 mg i 90 mg podczas długotrwałej terapii nie został przebadany. Wpływ etorykoksylu w dawce 120 mg na stężenie zależne od czasu (AUC₀₋₂₄ godz.) estrogenowych komponentów leku PREMARIN był mniejszy o połowę niż obserwowany, podczas gdy lek PREMARIN podawany był w monoterapii, a jego dawkę zwiększono z 0,625 do 1,25 mg. Znaczenie kliniczne tych danych nie jest znane, a podawanie większych dawek leku PREMARIN jednocześnie z etorykoksylbem nie zostało przebadane. Wybierając pomenopauzalną hormonalną terapię zastępczą stosowaną jednocześnie z etorykoksylbem, należy uwzględnić zwiększenie stężenia estrogenów, ponieważ zwiększenie stężenia estrogenów mogłoby zwiększyć ryzyko działań niepożądanych związanych z HTZ.

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

Digoksyna: Etorykoksyb stosowany w dawce 120 mg, jeden raz na dobę, przez 10 dni u ochotników, w stanie stacjonarnym nie wpływał na wartość AUC₀₋₂₄ godz. digoksyny ani na jej wydalanie przez nerki. Stwierdzono zwiększenie stężenia maksymalnego (C_{max}) digoksyny (o około 33%). Na ogół nie miało ono istotnego znaczenia klinicznego u większości pacjentów. Niemniej jednak, pacjentów, u których istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia działania toksycznego digoksyny, należy obserwować podczas jednoczesnego stosowania tego leku z etorykoksylbem.

Wpływ etorykoksylu na leki metabolizowane z udziałem sulfotransferaz

Etorykoksyb jest inhibitorem ludzkiej sulfotransferazy, szczególnie jej izoenzymu SULT1E1. Wykazano, że etorykoksyb zwiększa stężenie etynyloestradolu w surowicy. Obecnie istnieje mało danych dotyczących działania sulfotransferaz i trwają badania nad znaczeniem klinicznym tych enzymów dla metabolizmu wielu leków. W związku z tym, zalecane jest zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania etorykoksylu z innymi lekami, metabolizowanymi w pierwszej kolejności przy udziale sulfotransferaz (np. salbutamol w postaci doustnej, minoksydyl).

Wpływ etorykoksylu na leki metabolizowane z udziałem izoenzymów cytochromu P

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

Wpływ innych leków na farmakokinetykę etorykoksylu

W głównym szlaku metabolicznym etorykoksylu biorą udział enzymy układu CYP. Metabolizm etorykoksylu *in vivo* zachodzi z udziałem CYP3A4. Badania *in vitro* wskazują, że CYP2D6,

CYP2C9, CYP1A2 oraz CYP2C19 również mogą katalizować procesy głównego szlaku metabolicznego etorykoksylu, lecz stopień ich udziału nie został określony w badaniach *in vivo*.

Ketokonazol: Ketokonazol, silny inhibitor CYP3A4, stosowany u zdrowych ochotników w dawce 400 mg, jeden raz na dobę, przez 11 dni, nie wpływał na farmakokinetykę pojedynczej, 60 mg dawki etorykoksylu (zwiększenie AUC o 43%) w sposób klinicznie istotny.

Worykonazol i mikonazol: Jednoczesne podawanie silnych inhibitorów CYP3A4, worykonazolu (doustnie) lub mikonazolu (miejscowego żelu doustnego) i etorykoksylu powoduje niewielki wzrostekspozycji na etorykoksyl; dostępne dane naukowe wskazują jednak, że zjawisko to jest pozbawione znaczenia klinicznego.

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

Leki zobojętniające: Leki zobojętniające nie wpływają na farmakokinetykę etorykoksylu w sposób klinicznie istotny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania etorykoksylu u kobiet będących w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ etorykoksylu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Nie jest znane potencjalne niebezpieczeństwo dotyczące stosowania u kobiet w ciąży. Etorykoksyl, tak jak inne leki hamujące syntezę prostaglandyn, może powodować niedowład macicy oraz przedwczesne zamknięcie 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, stosowanie etorykoksylu musi zostać przerwane.

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 i 5.3).

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pacjenci, u których podczas terapii etorykoksylem wystąpią zawroty głowy lub senność, powinni wstrzymać się od prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych obejmujących grupę 7152 osób, w tym 4614 pacjentów z ChZS, RZS, przewlekłym bólem okolicy lędźwiowo-krzyżowej lub zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, określono bezpieczeństwo stosowania etorykoksylu (około 600 pacjentów z ChZS lub RZS leczono przez okres jednego roku lub dłużej).

W badaniach klinicznych profil działań niepożądanych obserwowanych u pacjentów z ChZS i u pacjentów z RZS leczonych etorykoksybem przez okres jednego roku lub dłużej był zbliżony.

W badaniu klinicznym dotyczącym dny moczanowej o ostrym przebiegu pacjenci byli leczeni etorykoksybem w dawce 120 mg, jeden 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 sercowonaczyniowego na podstawie danych zebranych z trzech badań prowadzonych z grupą kontrolną przyjmującą aktywny komparator, 17 412 pacjentów z ChZS lub RZS leczonych było etorykoksybem (60 mg lub 90 mg) przez okres wynoszący 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 etorykoksyb (w dawce wynoszącej 90 mg lub 120 mg), profil działań niepożądanych był w zasadzie zbliżony do obserwowanego w badaniach dotyczących leczenia ChZS, RZS i przewlekłych bólów okolicy lędźwiowo-krzyżowej łącznie.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

W badaniach programu MEDAL przez okres do 3,5 roku, w krótkoterminowych badaniach ostrego bólu przez okres do 7 dni lub w badaniach po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, wśród pacjentów z ChZS, RZS, przewlekłym bólem okolicy lędźwiowo-krzyżowej lub zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa leczonych etorykoksybem 30 mg, 60 mg lub 90 mg, w zalecanej dawce przez okres do 12 tygodni, odnotowano niżej wymienione działania niepożądane, występujące częściej niż w przypadku placebo (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, infekcje górnych dróg oddechowych, infekcje układu moczowego	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	niedokrwistość (szczególnie związana z krwawieniem żołądkowo-jelitowym), leukopenia, trombocytopenia	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	reakcje nadwrażliwości ‡ ^B	Niezbyt często
	obrzęk naczynioruchowy, reakcje anafilaktyczne lub anafilaktoidalne w tym wstrząs‡	Rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	obrzęki, zatrzymanie płynów	Często
	zwiększony lub zmniejszony apetyt, zwiększenie masy ciała	Niezbyt często
Zaburzenia psychiczne	lęk, depresja, zmniejszona sprawność umysłowa, omamy‡	Niezbyt często
	dezorientacja‡, niepokój‡	Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy, ból głowy	Często
	zaburzenia smaku, bezsenność, parestezje lub niedoczulica, senność	Niezbyt często
Zaburzenia oka	niewyraźne widzenie, zapalenie spojówek	Niezbyt często

Zaburzenia ucha i błędnika	szumy uszne, zawroty głowy	Niezbyt często
Zaburzenia serca	kołatanie serca, arytmia ‡	Często
	migotanie przedsionków, tachykardia‡, zastoinowa niewydolność serca, nieswoiste zmiany w zapisie EKG, dusznica bolesna‡, zawał mięśnia sercowego§	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	nadciśnienie tętnicze	Często
	uderzenia gorąca, incydenty w obrębie naczyń mózgowych§, przemijający napad niedokrwieny, 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
	zaparcia, wzdęcia z oddawaniem gazów, zapalenie błony śluzowej żołądka, zgaga/refluks żołądkowy, biegunka, niestrawność/dyskomfort w nadbrzuszu, nudności, wymioty, zapalenie przełyku, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej	Często
	wzdęcia, zmiana pracy jelit, suchość błony śluzowej jamy ustnej, owrzodzenie żołądka i (lub) dwunastnicy, choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy w tym perforacje i krwawienia z przewodu pokarmowego, zespół jelita drażliwego, zapalenie trzustki‡	Niezbyt często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności AspAT	Często
	zapalenie wątroby ‡	Rzadko
	niewydolność wątroby‡, żółtaczk‡	Rzadko†
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wybroczyny	Często
	obrzęk twarzy, świąd, wysypka, rumień‡, pokrzywka‡	Niezbyt często
	zespół Stevensa-Johnsona‡, toksyczne martwice oddzielanie się naskórka‡, wykwity polekowe o stałej lokalizacji‡	Rzadko†
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	kurcze mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe lub sztywność	Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	białkomocz, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, niewydolność nerek/zaburzenia czynności 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 z	zwiększenie stężenia azotu mocznikowego w surowicy krwi, zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej, hiperkaliemia, zwiększenie stężenia kwasu moczowego	Niezbyt często
	zmniejszenie stężenia sodu w surowicy krwi	Rzadko

* Kategoria częstości występowania: zdefiniowana dla każdego rodzaju działania niepożądanego na podstawie częstości występowania podanej w bazie danych z badań klinicznych: Bardzo często ($\geq 1/10$), Często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), Niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$), Rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

‡ To działanie niepożądane zidentyfikowano w czasie obserwacji prowadzonej w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Podawaną częstość jego występowania oszacowano na podstawie największej częstości obserwowanej w danych ze wszystkich badań klinicznych zestawionych według wskazania i zarejestrowanej dawki.

† Kategorię częstości występowania określoną jako „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 produktem ROTICOX w analizie danych z badań fazy III zestawionych według dawki i wskazania (n = 15 470).

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

§ Na podstawie analizy danych z długotrwałych badań klinicznych z grupą kontrolną placebo i grupą kontrolną aktywnie leczoną stwierdzono, że stosowanie selektywnych inhibitorów COX-2 wiązało się ze zwiększeniem ryzyka występowania poważnych tętniczych incydentów zakrzepowych, z zawałem mięśnia sercowego i udarem mózgu włącznie. W oparciu o istniejące dane (zdarzenia niezbyt częste) ustalono, iż mało prawdopodobne jest, by bezwzględne zwiększenie ryzyka wystąpienia takich incydentów przekroczyło 1% rocznie.

Podczas stosowania leków z grupy NLPZ odnotowano następujące działania niepożądane, których nie można wykluczyć podczas terapii etorykoksybem: 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:

Departament 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, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można również zgłaszać podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

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

Leczenie

W razie wystąpienia przedawkowania uzasadnione jest wdrożenie doraźnych metod postępowania, np. płukanie żołądka, kliniczna obserwacja pacjenta oraz, jeśli jest to konieczne, zastosowanie leczenia wspomagającego.

Etorykoksyb nie jest usuwany podczas hemodializy, nie wiadomo, czy jest możliwe usunięcie etorykoksybu za pomocą dializy otrzewnowej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne, 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 produkt leczniczy Roticox w dawkach do 150 mg na dobę powodował zależne od dawki hamowanie 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 oraz COX-2. 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, 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, jeden raz na dobę powodował znamienne poprawę w zmniejszaniu bólu oraz oceny przebiegu choroby przez pacjenta. Korzystny wynik działania produktu leczniczego obserwowano już w drugiej dobie leczenia i utrzymywał się on do 52 tygodni. Badania przeprowadzone z etorykoksybem stosowanym jeden 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, etorykoksyb w dawce 60 mg wykazywał znacznie większą poprawę niż w dawce 30 mg dla wszystkich 3 pierwszorzędowych punktów końcowych w okresie leczenia przez 6 tygodni. Nie przeprowadzono badań z zastosowaniem etorykoksylu w dawce 30 mg, w leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawów rąk.

U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów którym podawano etorykoksyb w dawce 60 mg i 90 mg, jeden raz na dobę powodował znamienne poprawę w zmniejszaniu bólu, stanu zapalnego i poprawę zdolności do poruszania się. W badaniach oceniających dawkę 60 i 90 mg, korzystne działanie produktu utrzymywało się podczas całego okresu leczenia, tj. przez 12 tygodni. W badaniu, w którym jednorazową dawkę dzienną 60 mg porównano z dawką 90 mg, obie dawki były skuteczniejsze niż placebo. Dawkę 90 mg był skuteczniejsza od dawki 60 mg w odniesieniu do oceny bólu przez pacjenta (zebrane za pomocą wizualnej skali analogowej od 0 do 100 mm), ze średnią poprawą 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 etorykoksyb stosowany w dawce 120 mg, jeden 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 zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa etorykoksyb w dawce 90 mg, jeden raz na dobę powodował znamienne poprawę w zmniejszaniu bólu kręgosłupa, stanu zapalnego, zesztywnienia 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, w którym porównywano dawkę 60 mg z dawką 90 mg, obie dawki etorykoksylu wykazały podobną skuteczność jak naproksen w dawce 1000 mg na dobę. U pacjentów, u których odpowiedź na dzienną dawkę 60 mg etorykoksylu w ciągu 6 tygodni była niewystarczająca, zwiększanie dawki dziennej do 90 mg poprawiło ocenę natężenia bólu pleców (zebrane za pomocą wizualnej skali analogowej od 0 do 100 mm) o średnio -2.70 mm (95% CI -4,88 mm, 0.52 mm) w porównaniu do dalszego leczenia w dawce 60 mg.

W badaniu klinicznym dotyczącym leczenia pooperacyjnego bólu związanego ze stomatologicznym zabiegiem chirurgicznym, etorykoksyl w dawce 90 mg podawano raz na dobę przez maksymalnie 3 dni. W podgrupie pacjentów, u których w chwili rozpoczęcia badania ból miał nasilenie umiarkowane, działanie przeciwbólowe etorykoksylu w dawce 90 mg było zbliżone do działania wywieranego przez ibuprofen w dawce 600 mg (16,11 względem 16,39; $P=0,722$) oraz silniejsze od działania paracetamolu/kodeiny w dawce 600 mg/60 mg (11,00; $P<0,001$) i placebo (6,84; $P<0,001$) wg pomiaru zmniejszenia bólu w okresie pierwszych 6 godzin (TOPAR6). Odsetek pacjentów, którzy zgłosili użycie leku doraźnego w okresie pierwszych 24 godzin dawkowania w grupie przyjmującej etorykoksyl 90 mg, ibuprofen 600 mg co 6 godzin, paracetamol/kodeinę 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 etorykoksylu w dawce 90 mg (zauważalne złagodzenie bólu) wynosiła 28 minut od przyjęcia.

Bezpieczeństwo

Wielonarodowościowy długotrwały program dotyczący zastosowania etorykoksylu 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 z randomizacją, podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną leczoną aktywnym komparatorem, badania MEDAL, EDGE II oraz EDGE.

Badanie MEDAL było badaniem dotyczącym wyników uzyskanych dla układu sercowo-naczyniowego pod względem występowania punktu końcowego, przeprowadzonym z udziałem 17 804 pacjentów z ChZS oraz 5 700 pacjentów z RZS, którzy przyjmowali etorykoksyl 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 tym 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 etorykoksylu w porównaniu z diklofenakiem. Do badania EDGE włączono 7 111 pacjentów z ChZS, którzy przyjmowali etorykoksyl 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 trwający średnio 9,1 miesiąca (maksymalnie 16,6 miesiąca, mediana 11,4 miesiąca). Do badania EDGE II włączono 4 086 pacjentów z RZS, którzy przyjmowali etorykoksyl 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 łącznym programie MEDAL, 34 701 pacjentów z ChZS lub RZS leczono przez okres wynoszący 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 w punkcie wyjścia szeroki wachlarz czynników ryzyka dla układu sercowo-naczyniowego i żołądkowo-jelitowego. Z programu wykluczono pacjentów po niedawno przeżytym zawale 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 gastroprotekcyjnych 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 podsumowano 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: Częstość występowania potwierdzonych zakrzepowych zdarzeń sercowo-naczyniowych (łącznie dane z programu MEDAL)

	Etorykoksyl (N=16819) 25836 pacjentolat	Diklofenak (N=16483) 24766 pacjentolat	Porównanie pomiędzy grupami leczonymi
	Częstość† (95% CI)	Częstość† (95% CI)	Ryzyko względne (95% CI)
Potwierdzone ciężkie działania niepożądane w postaci zakrzepowych zdarzeń sercowo-naczyniowych			
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	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	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	0,33 (0,28; 0,39)	0,29 (0,24; 0,35)	1,12 (0,87; 1,44)
Potwierdzone zdarzenia w obrębie 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	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 po przerwaniu leczenia (z wyłączeniem: pacjentów, którzy w tym czasie przyjęli <75% terapii badanym lekiem lub którzy przyjęli >10% nie objętego badaniem leku z grupy NLPZ).

Zgodne z zaplanowanym leczeniem: wszystkie potwierdzone zdarzenia do końca badania (łącznie z pacjentami potencjalnie narażonymi na interwencje nie objęte badaniem w następstwie przerwania leczenia badanym lekiem). Całkowita liczba losowo wybranych pacjentów, n = 17 412 dla leczonych etorykoksybem i 17 289 dla leczonych diklofenakiem.

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

Zdarzenia niepożądane 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 tym 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 (przypadki przerwania leczenia i wystąpienia ciężkich zdarzeń) była zbliżona w grupie otrzymującej etorykoksyben w dawce 60 mg i w grupie leczonej diklofenakiem w dawce 150 mg, lecz większa w grupie otrzymującej etorykoksyben 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 nieznacznie większa w grupie leczonej etorykoksybem niż w grupie leczonej diklofenakiem w dawce 150 mg, i zależała 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 lecz nieistotna statystycznie dla etorykoksybu w dawce 60 mg).

Wyniki dotyczące zdarzeń niepożądanych związanych z zaburzeniami czynności 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 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 pacjentolat 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 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 występujące w górnym odcinku 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 występowania wszystkich zdarzeń w górnym odcinku przewodu pokarmowego była istotnie mniejsza w grupie leczonej etorykoksybem w porównaniu z grupą przyjmującą diklofenak. Nie stwierdzono istotnej różnicy między grupą leczoną etorykoksybem a grupą leczoną diklofenakiem pod względem liczby zdarzeń powikłanych. W podzbiorze incydentów krwotocznych z górnego odcinka przewodu pokarmowego (powikłanych i niepowikłanych łącznie) nie stwierdzono istotnej różnicy między grupą leczoną etorykoksybem a grupą przyjmującą diklofenak. W przypadku pacjentów przyjmujących jednocześnie kwas acetylosalicylowy 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 (perforacji, owrzodzeń i krwawień (POK)) na sto pacjentolat wyniósł 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 rzędu 0,69 (95% CI 0,57; 0,83). Oceniono wskaźnik występowania potwierdzonych zdarzeń w górnym odcinku przewodu pokarmowego u pacjentów w podeszłym wieku i największą redukcję wskaźnika występowania zdarzeń na sto pacjentolat stwierdzono w grupie pacjentów w wieku 75 lat i starszych, który wyniósł 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. Zestawienie danych z Programu MEDAL pokazuje, że 0,3% pacjentów leczonych etorykoksybem i 2,7% pacjentów przyjmujących diklofenak przerwało leczenie z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z wątrobą. Wskaźnik na sto pacjentolat wyniósł 0,22 w grupie leczonej etorykoksybem i 1,84 w grupie leczonej diklofenakiem (wartość $p < 0,001$ dla etorykoksybu względem diklofenaku). Jednak większość 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 3100 pacjentów otrzymało etorykoksyb 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 etorykoksyb w dawce 60 mg lub większej, placebo lub NLPZ inne niż naproksen. Częstość występowania takich zdarzeń była większa wśród pacjentów przyjmujących etorykoksyb 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 (z tego względu 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 z podwójnie ślepą próbą, z oceną endoskopową, łączna częstość występowania wrzodów żołądka i (lub) dwunastnicy była znamiennej mniejsza 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 (lub) dwunastnicy była większa w grupie pacjentów przyjmujących etorykoksyby, w porównaniu do placebo.

Badanie czynności nerek u osób w podeszłym wieku

W randomizowanej, podwójnie ślepej, kontrolowanej próbie klinicznej z użyciem placebo, przeprowadzonej na grupach równoległych oceniano wpływ trwającego 15 dni leczenia lekami: etorykoksyb (90 mg), celekoksyb (200 mg dwa razy na dobę), naproksen (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 leków etorykoksyb, celekoksyb i naproksen 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 jest dobrze wchłaniany po podaniu doustnym. Całkowita dostępność biologiczna po podaniu doustnym wynosi około 100%. Po podawaniu produktu leczniczego w dawce 120 mg, jeden raz na dobę osobom dorosłym na czczo w celu uzyskania stanu stacjonarnego, maksymalne stężenie (średnia geometryczna C_{max} = 3,6 µg/ml) w osoczu stwierdzono po około 1 godzinie (T_{max}). Średnia geometryczna pola pod krzywą (AUC_{0-24godz.}) wynosiła 37,8 µg·h/ml. W zakresie dawek klinicznych etorykoksyb wykazuje farmakokinetykę liniową. Podawanie produktu leczniczego z posiłkiem (posiłek bogatotłuszczowy) 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 mają znaczenia klinicznego. Podczas badań klinicznych etorykoksyb był podawany niezależnie od posiłków.

Dystrybucja

Etorykoksyb w zakresie stężeń od 0,05 µg/ml do 5 µg/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 stanowi powstawanie pochodnej 6'-hydroksymetylowej, katalizowany jest przez enzymy układu cytochromu P450. CYP3A4 bierze udział w metabolizmie etorykoksybu *in vivo*. Badania *in vitro* wykazują, że enzymy CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 i CYP2C19 także katalizują główny szlak metaboliczny, ale ich rola jakościowa *in vivo* nie została zbadana.

U ludzi zidentyfikowano pięć metabolitów. Głównym metabolitem jest pochodna etorykoksybu: kwas 6'-karboksylowy. Powstaje on w następstwie 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 etorykoksylu, 70% aktywności promieniotwórczej wykrywano w moczu, a 20% w kale, głównie jako metabolity. Mniej niż 2% preparatu wykrywano w postaci niezmienionej.

Eliminacja etorykoksylu następuje prawie wyłącznie w wyniku przemian metabolicznych, a następnie wydalania nerkowego. Stężenia etorykoksylu w stanie stacjonarnym osiągnęte są w ciągu 7 dni przyjmowania produktu leczniczego jeden raz na dobę w dawce 120 mg, ze wskaźnikiem kumulacji wynoszącym około 2, co odpowiada okresowi półtrwania fazy kumulacji wynoszącemu około 22 godzin. Klirens osoczowy dawki 25 mg podanej dożylnie określono na około 50 ml/min.

Specjalne 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 etorykoksylu u mężczyzn i kobiet jest porównywalna.

Zaburzenia czynności wątroby: pacjenci z łagodną niewydolnością wątroby (5-6 punktów wg skali Child-Pugh), otrzymujący etorykoksyl w dawce 60 mg, jeden raz na dobę mieli zwiększone średnie AUC o 16% w porównaniu z osobami zdrowymi, otrzymującymi taką samą dawkę. Pacjenci z umiarkowaną niewydolnością wątroby (7-9 punktów wg skali Child-Pugh) otrzymujący etorykoksyl w dawce 60 mg **co drugi dzień** mieli zbliżone średnie AUC do osób zdrowych, otrzymujących etorykoksyl w dawce 60 mg, jeden raz na dobę; nie przeprowadzono badań z zastosowaniem etorykoksylu w dawce 30 mg, jeden raz na dobę u tej populacji. Brak klinicznych lub farmakokinetycznych danych dotyczących stosowania produktu leczniczego u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (≥ 10 punktów wg skali Child-Pugh). (Patrz punkty 4.2 i 4.3)

Zaburzenia czynności nerek: farmakokinetyka jednej dawki etorykoksylu 120 mg u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością nerek oraz u pacjentów z krańcową niewydolnością nerek 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 . roku życia).

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, jeden raz na dobę oraz u osób o masie ciała większej niż 60 kg, otrzymujących etorykoksyl w dawce 90 mg, jeden raz na dobę, była zbliżona do farmakokinetyki u osób dorosłych, otrzymujących etorykoksyl w dawce 90 mg, jeden raz na dobę. Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności etorykoksylu u dzieci (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach nieklinicznych nie stwierdzono genotoksycznego działania etorykoksylu. W badaniach przeprowadzonych na myszach etorykoksyl nie wykazywał działania rakotwórczego. U szczurów otrzymujących etorykoksyl jeden 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 gruczolaki wątrobowokomórkowe oraz gruczolaki pęcherzykowe tarczycy. Gruczolak wątrobowokomórkowy oraz gruczolak pęcherzykowy tarczycy są następstwem 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 okresu działania preparatu. W trwającym

14 tygodni badania dotyczącym toksyczności etorykoksyb powodował owrzodzenia przewodu pokarmowego u szczurów, gdy stężenie preparatu było większe od stężenia 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, gdy stężenie było większe, stwierdzono zaburzenia czynności nerek i przewodu pokarmowego.

W badaniach przeprowadzonych na szczurach, dotyczących toksycznego wpływu na reprodukcję, etorykoksyb nie wykazał działania teratogennego, gdy stosowany był 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 narażenie układowe). U królików, przy poziomie narażenia mniejszym niż narażenie kliniczne podczas stosowania u ludzi dawki dobowej (90 mg) obserwowano zwiększenie występowania zaburzeń układu serowo-naczyniowego związanych ze stosowanym leczeniem. Niemniej jednak obserwowano 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 narażenia u ludzi (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Etorykoksyb przenika do mleka 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:

Celuloza mikrokrystaliczna
Wapnia wodorofosforan
Kroskarmeloza sodowa
Sodu stearylofumaran
Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka:

Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 3000
Talk
Roticox tabletki 60 mg zawierają również żelaza tlenek żółty (E 172).
Roticox tabletki 90 mg i 120 mg zawierają również żelaza tlenek czerwony (E 172).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Bez specjalnych zaleceń..

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Roticox, 30 mg tabletki:

Blister OPA/Aluminium/PVC/Aluminium, w pudełku tekturowym.

Opakowania: 7, 14, 28, 56, 84, 98, 30, 60 lub 100 tabletek w blistrach.

Roticox, 60 mg tabletki:

Blister OPA/Aluminium/PVC/Aluminium, w pudełku tekturowym.

Opakowania: 7, 14, 28, 56, 84, 98, 20, 30, 50, 60 lub 100 tabletek w blistrach.

Roticox, 90 mg tabletki:

Blister OPA/Aluminium/PVC/Aluminium, w pudełku tekturowym.

Opakowania: 5, 7, 14, 28, 56, 84, 98, 20, 30, 50, 60 lub 100 tabletek w blistrach.

Roticox, 120 mg tabletki:

Blister OPA/Aluminium/PVC/Aluminium, w pudełku tekturowym.

Opakowania: 5, 7, 14, 28, 56, 84, 98, 20, 30, 60 lub 100 tabletek w blistrach.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Słowenia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Roticox, 30 mg, tabletki powlekane: 23765, wydane przez Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Roticox, 60 mg, tabletki powlekane: 23766, wydane przez Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Roticox, 90 mg, tabletki powlekane: 23767, wydane przez Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Roticox, 120 mg, tabletki powlekane: 23768, wydane przez Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16.02.2017 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

26.05.2019 r.

KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI:

Produkt kategorii dostępności Rp – leki wydawane na receptę.

Lek pełnopłatny, wydawany ze 100% odpłatnością.

SZCZEGÓŁOWE INFORMACJE DOSTĘPNE NA ŻYCZENIE:

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

ul. Równoległa 5

02-235 Warszawa

tel.: 022 573 75 00

faks: 022 573 75 64

e-mail: info.pl@krka.biz

www.krkapolska.pl

XIII Wydział Gospodarczy Krajowego Rejestru Sądowego, Numer KRS: 0000025060,

NIP: 526-10-31-829, Numer REGON: 010164219, Kapitał zakładowy: 17 490 000,00 zł.