

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Arcoxia 60 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje etoricoxibum 60 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:
2,7 mg laktózy (ve formě monohydrátu)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety.

Přípravek Arcoxia 60 mg potahované tablety jsou tmavě zelené bikonvexní potahované tablety ve tvaru jablka, na jedné straně vyraženo "200" a na druhé straně "Arcoxia 60".

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Arcoxia je indikován u dospělých a dospívajících od 16 let ke zmírnění příznaků osteoartrózy (OA), revmatoidní artritidy (RA), ankylozující spondylitidy a bolesti a příznaků zánětu spojeného s akutní dnovou artritidou.

Přípravek Arcoxia je indikován u dospělých a dospívajících od 16 let ke krátkodobé léčbě středně silné bolesti související s dentálním chirurgickým zákrokem.

Rozhodnutí předepsat selektivní inhibitor COX-2 musí vycházet z posouzení celkového rizika u každého jednotlivého pacienta (viz body 4.3, 4.4).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Protože kardiovaskulární rizika etorikoxibu se mohou zvyšovat s dávkou a délkou expozice, je nutno použít nejkratší možnou dobu léčby a nejnižší účinnou denní dávku. Potřebu symptomatické léčby a odpověď pacienta na léčbu je nutno pravidelně přehodnocovat, zvláště u pacientů s osteoartrózou (viz body 4.3, 4.4, 4.8 a 5.1).

Osteoartróza

Doporučená dávka je 30 mg jednou denně. U některých pacientů s nedostatečnou úlevou od příznaků artrózy může zlepšit účinnost zvýšení dávky na 60 mg jednou denně. V případě, že nedojde k většímu terapeutickému prospěchu, mají se zvážit jiné možnosti léčby.

Revmatoidní artritida

Doporučená dávka je 60 mg jednou denně. U některých pacientů s nedostatečnou úlevou od příznaků artritidy může zlepšit účinnost zvýšení dávky na 90 mg jednou denně. Poté, co je pacient klinicky stabilizován, může být vhodně dávku snížit na 60 mg jednou denně. V případě, že nedojde k většímu terapeutickému prospěchu, mají se zvážit jiné možnosti léčby.

Ankylozující spondylitida

Doporučená dávka je 60 mg jednou denně. U některých pacientů s nedostatečnou úlevou od příznaků spondylitidy může zlepšit účinnost zvýšení dávky na 90 mg jednou denně. Poté, co je pacient klinicky stabilizován, může být vhodně dávku snížit na 60 mg jednou denně. V případě, že nedojde k většímu terapeutickému prospěchu, mají se zvážit jiné možnosti léčby.

Akutní bolestivé stavy

Při akutních bolestivých stavech se etorikoxib smí používat pouze během akutní symptomatické fáze.

Akutní dnavá artritida

Doporučená dávka je 120 mg jednou denně. V klinických studiích se podával etorikoxib k léčbě akutní dnavé artritidy po dobu 8 dnů.

Bolest po dentálním chirurgickém zákroku

Doporučená dávka je 90 mg jednou denně, po dobu maximálně 3 dnů. Někteří pacienti mohou navíc k přípravku Arcoxia během 3 dnů léčby po zákroku potřebovat další analgetika.

Dávky vyšší než dávky doporučované pro každou z uvedených indikací buď neměly vyšší účinnost, nebo nebyly zkoumány. Proto:

Dávka při osteoartróze nemá překročit 60 mg denně.

Dávka při revmatoidní artritidě a ankylozující spondylitidě nemá překročit 90 mg denně. Dávka při akutní dně nemá překročit 120 mg denně, po dobu maximálně 8 dnů.

Dávka při bolesti po dentálním chirurgickém zákroku nemá překročit 90 mg denně, po dobu maximálně 3 dnů.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U starších pacientů není nutno dávkování nijak upravovat. Stejně jako u jiných léčivých přípravků je u starších pacientů třeba obezřetnost (viz bod 4.4).

Pacienti s poruchou funkce jater

Bez ohledu na indikaci se u pacientů s mírnou dysfunkcí jater (Child-Pughovo skóre 5 až 6) nesmí překročit dávka 60 mg jednou denně. U pacientů se středně těžkou dysfunkcí jater (Child-Pughovoskóre 7 až 9) se bez ohledu na indikaci nesmí překročit dávka 30 mg jednou denně.

Klinické zkušenosti jsou omezeny zejména u pacientů se středně těžkou dysfunkcí jater, přičemž se doporučuje opatrnost. S podáváním přípravku pacientům s těžkou dysfunkcí jater (Child-Pughovoskóre ≥ 10) nejsou žádné klinické zkušenosti, a proto je užívání přípravku Arcoxia u těchto pacientů kontraindikováno (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Pacienti s poruchou funkce ledvin

U pacientů s hodnotami clearance kreatininu ≥ 30 ml/min (viz bod 5.2) není třeba dávku upravovat. Podávání etorikoxibu pacientům s hodnotami clearance kreatininu < 30 ml/min je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

Pediatriká populace

Etorikoxib je u dětí a dospívajících do 16 let kontraindikován (viz bod 4.3).

Způsob podání

Přípravek Arcoxia se podává perorálně s jídlem nebo bez jídla. Nástup účinku léčivého přípravku může být rychlejší, pokud se přípravek Arcoxia podává bez jídla. To se má zvážit v situacích, kdy je potřeba rychle utlumit příznaky onemocnění.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Aktivní peptický vřed nebo aktivní krvácení do gastrointestinálního (GI) traktu.
- Pacienti, u nichž došlo po užití kyseliny acetylsalicylové nebo nesteroidních antirevmatik (NSAID), včetně inhibitorů COX-2 (cyklooxygenázy-2), k rozvoji bronchospasmu, akutní rinitidy, nosních polypů, angioneurotického edému, kopřivky nebo k reakcím alergického typu.
- Těhotenství a kojení (viz body 4.6 a 5.3).
- Těžká dysfunkce jater (sérový albumin < 25 g/l nebo Child-Pughovo skóre ≥ 10).
- Zjištěná renální clearance < 30 ml/min.
- Děti a dospívající do 16 let.
- Zánětlivé onemocnění střev.
- Měštnavé srdeční selhání (NYHA II až IV).
- Pacienti s hypertenzí, jejichž krevní tlak je trvale zvýšen nad 140/90 mmHg a není adekvátně zvládnán.
- Prokázaná ischemická choroba srdeční, onemocnění periferních arterií a/nebo cerebrovaskulární onemocnění.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Gastrointestinální účinky

U pacientů léčených etorikoxibem se vyskytly komplikace v horních oddílech gastrointestinálního traktu (perforace, vředy nebo krvácení), z nichž některé měly fatální následky.

Opatrnost se doporučuje při léčbě pacientů s nejvyšším rizikem vzniku gastrointestinálních komplikací v souvislosti s užíváním nesteroidních antirevmatik; starších osob, pacientů užívajících současně některé z nesteroidních antirevmatik nebo kyselinu acetylsalicylovou nebo pacientů s gastrointestinálním onemocněním, jako je tvorba vředů nebo krvácení do gastrointestinálního traktu, v anamnéze.

Riziko nežádoucích gastrointestinálních účinků (gastrointestinální ulcerace nebo jiné gastrointestinální komplikace) se dále zvyšuje, pokud se etorikoxib užívá současně s kyselinou acetylsalicylovou (i v nízkých dávkách). Významný rozdíl v bezpečnosti z hlediska účinků na gastrointestinální trakt mezi selektivními inhibitory COX-2 + kyselinou acetylsalicylovou v porovnání s nesteroidními antirevmatiky + kyselinou acetylsalicylovou nebyl v dlouhodobých klinických studiích prokázán (viz bod 5.1).

Kardiovaskulární účinky

Klinické studie nasvědčují tomu, že skupina selektivních COX-2 inhibitorů může být v porovnání s placebem a některými nesteroidními antirevmatiky spojena s rizikem trombotických příhod (především infarktu myokardu a cévní mozkové příhody). Protože se kardiovaskulární rizika etorikoxibu mohou zvyšovat s dávkou a délkou expozice, je nutno použít nejkratší možnou dobu léčby a nejnižší účinnou denní dávku. Pacientovu potřebu symptomatického mírnění bolesti a jeho reakci na léčbu je nutno pravidelně přehodnocovat, a to především u pacientů s osteoartrózou (viz body 4.2, 4.3, 4.8 a 5.1).

Pacienty s významnými rizikovými faktory pro vznik kardiovaskulárních příhod (např. hypertenze, hyperlipidemie, diabetes mellitus, kouření) je možné léčit etorikoxibem pouze po pečlivém uvážení (viz bod 5.1).

Selektivní inhibitory COX-2 nejsou náhražkou kyseliny acetylsalicylové v profylaxi kardiovaskulárních tromboembolických onemocnění, protože neovlivňují agregaci destiček. Proto nesmí být antiagregační léčba přerušena (viz výše body 4.5 a 5.1).

Renální účinky

Renální prostaglandiny mohou hrát kompenzační úlohu při zachování renální perfuze. Proto může za podmínek zhoršené renální perfuze způsobit podávání etorikoxibu snížení tvorby prostaglandinu a sekundárně průtoky krve ledvinami, a tím i zhoršení renálních funkcí. Nejvíce jsou tímto rizikem ohroženi pacienti se stávající významnou poruchou funkce ledvin, s nekompenzovaným srdečním selháním nebo cirhózou. U takových pacientů je třeba zvážit sledování renálních funkcí.

Zadržování tekutin, edém a hypertenze

Stejně jako u jiných léčivých přípravků, o nichž je známo, že blokují syntézu prostaglandinů, bylo také u pacientů užívajících etorikoxib pozorováno zadržování tekutin, edém a hypertenze. Všechna nesteroidní antirevmatika včetně etorikoxibu mohou být spojena s novým rozvojem městnavého srdečního selhání nebo s opakujícím se městnavým srdečním selháním. Ohledně informací týkajících se odpovědi na etorikoxib ve vztahu k dávce viz bod 5.1. Opatrnosti je třeba u pacientů se srdečním selháním v anamnéze, dysfunkcí levé srdeční komory nebo hypertenzí a u pacientů se stávajícím edémem z jakéhokoli jiného důvodu. Objeví-li se klinické důkazy zhoršení stavu těchto pacientů, je třeba přijmout vhodná opatření, včetně přerušování léčby etorikoxibem.

Podávání etorikoxibu, zvláště ve vysokých dávkách, může být spojeno s výskytem častější a závažnější hypertenze než podávání některých jiných nesteroidních antirevmatik a selektivních inhibitorů COX-2. Proto se hypertenze musí před léčbou etorikoxibem upravit (viz bod 4.3) a během léčby etorikoxibem je nutno věnovat zvláštní pozornost monitorování krevního tlaku. Krevní tlak musí být monitorován během dvou týdnů po zahájení léčby a dále pak v pravidelných intervalech. Pokud sekrevní tlak významně zvýší, je třeba zvážit náhradní způsob léčby.

Účinky na játra

Přibližně u 1 % pacientů, kteří byli v klinických studiích léčeni dávkou 30, 60 a 90 mg etorikoxibu denně po dobu až jednoho roku, bylo zjištěno zvýšení alanin-aminotransferázy (ALT) a/nebo aspartát-aminotransferázy (AST) (přibližně třikrát nebo vícekrát oproti horní hranici normální hodnoty).

Pacienty, u nichž byly pozorovány symptomy a/nebo známky ukazující na jaterní dysfunkci, a pacienti s abnormálními výsledky jaterních funkčních testů je nutno sledovat. Objeví-li se známky jaterní insuficience nebo jsou-li výsledky jaterních funkčních testů stále abnormální (třikrát vyšší než horní hranice normálu), je třeba etorikoxib vysadit.

Obecné

Pokud během léčby dojde u pacienta ke zhoršení kterékoliv z výše uvedených funkcí orgánových systémů, musejí být přijata náležitá opatření a musí se zvážit ukončení léčby etorikoxibem. Při podávání etorikoxibu starším osobám a pacientům s dysfunkcí ledvin, jater nebo srdce je nutný příslušný lékařský dohled.

Opatrnosti je třeba při zavádění léčby etorikoxibem u pacientů s dehydratací. Před zahájením terapie etorikoxibem je vhodné tyto pacienty nejprve rehydratovat.

V souvislosti s užíváním nesteroidních antirevmatik a některých selektivních inhibitorů COX-2 byly během poregistračního sledování hlášeny velmi vzácně závažné kožní reakce, některé z nich fatální, včetně exfoliativní dermatitidy, Stevensova-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy (viz bod 4.8). Zdá se, že nejvíce jsou těmito reakcemi ohroženi pacienti v časné fázi terapie, kdy ve většině případů k nástupu těchto reakcí došlo během prvního měsíce léčby. U nemocných léčených etorikoxibem byly hlášeny závažné hypersenzitivní reakce (jako např. anafylaxe a angioedém) (viz bod 4.8). Podávání některých selektivních inhibitorů COX-2 bylo spojováno se zvýšeným rizikem kožních reakcí u pacientů s jakoukoliv alergií na léky v anamnéze. Etorikoxib musí být vysazen při prvním výskytu kožní vyrážky, slizničních lézí nebo jakékoliv známce přecitlivělosti.

Etorikoxib může maskovat horečku a další známky zánětu.

Při současném podávání etorikoxibu a warfarinu nebo jiných perorálních antikoagulancií je nutná opatrnost (viz bod 4.5).

Užívání etorikoxibu se nedoporučuje – stejně jako užívání léčivých přípravků, o nichž je známo, že inhibují cyklooxygenázu/syntézu prostaglandinů – ženám, které se snaží otěhotnět (viz body 4.6, 5.1 a 5.3).

Laktóza

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpčí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné potahované tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakodynamické interakce

Perorální antikoagulancia: U hodnocených osob stabilizovaných trvalým podáváním warfarinu bylo podávání etorikoxibu v dávce 120 mg denně spojeno s přibližně 13% zvýšením protrombinového času INR (mezinárodní normalizovaný poměr, International Normalised Ratio). Proto je třeba pečlivě sledovat pacienty, kteří užívají perorální antikoagulancia z hlediska protrombinového času INR, zejména prvních několik dnů po zahájení léčby etorikoxibem nebo při změně dávky etorikoxibu (viz bod 4.4).

Diuretika, ACE inhibitory a antagonisté angiotenzinu II: Nesteroidní antirevmatika mohou snižovat účinky diuretik a jiných antihypertenzivních léčiv. U některých pacientů se zhoršenou renální funkcí (např. u dehydratovaných pacientů nebo starších pacientů se zhoršenou renální funkcí) může současné podávání ACE inhibitoru nebo antagonisty angiotenzinu II a přípravků, které blokují cyklooxygenázu, vést k dalšímu zhoršení renálních funkcí, včetně případného akutního selhání ledvin, které je obvykle reverzibilní. Toto vzájemné ovlivňování je třeba zvážit u pacientů, kteří užívají etorikoxib zároveň s ACE inhibitory nebo antagonisty angiotenzinu II. Proto je třeba podávat tuto kombinaci s opatrností, zvláště u starších osob. Pacienti musí být adekvátně hydratováni a po zahájení souběžné terapie je třeba zvážit monitorování a následně pravidelné kontroly funkce ledvin.

Kyselina acetylsalicylová: Ve studii se zdravými subjekty hodnocení neměla dávka 120 mg etorikoxibu denně žádný vliv na protidestičkovou aktivitu kyseliny acetylsalicylové (81 mg jednou denně). Etorikoxib lze užívat současně s kyselinou acetylsalicylovou v dávkách užívaných v kardiovaskulární profylaxi (nízká dávka kyseliny acetylsalicylové). Současné podávání nízkých dávek acetylsalicylové kyseliny s etorikoxibem však ve srovnání s užíváním samotného etorikoxibu může vést ke zvýšení výskytu gastrointestinálních vředů nebo jiných komplikací. Současné podávání etorikoxibu s dávkami kyseliny acetylsalicylové vyššími než dávky užívané v kardiovaskulární profylaxi nebo s jinými nesteroidními antirevmatiky se nedoporučuje (viz body 5.1 a 4.4.).

Cyklosporin a takrolimus: I když tato interakce nebyla v případě podávání etorikoxibu sledována, může současné podávání cyklosporinu nebo takrolimu s jakýmkoli nesteroidním antirevmatikem zvyšovat nefrotoxický účinek cyklosporinu nebo takrolimu. Při užívání etorikoxibu současně s kterýmkoli z těchto léčiv je třeba sledovat funkci ledvin.

Farmakokinetické interakce

Vliv etorikoxibu na farmakokinetiku jiných léků

Lithium: Nesteroidní antirevmatika snižují renální exkreci lithia, a proto zvyšují jeho hladinu v plazmě. Je-li to potřebné, sledujte pečlivě lithium v krvi a upravte dávku lithia, užívá-li se v kombinaci s nesteroidním antirevmatikem a je-li léčba nesteroidním antirevmatikem přerušena.

Methotrexát: Účinky podávání 60, 90 nebo 120 mg etorikoxibu jednou denně po dobu sedmi dnů u pacientů užívajících jednou týdně methotrexát v dávkách 7,5 až 20 mg k léčbě revmatoidní artritidy se zabývaly dvě studie. Etorikoxib v dávkách 60 a 90 mg neměl žádný vliv na koncentraci methotrexátu v plazmě nebo renální clearance. V jedné studii neměla dávka 120 mg etorikoxibu žádný účinek, ve druhé studii však etorikoxib zvyšoval koncentraci methotrexátu v plazmě o 28 % a snižoval renální schopnost vylučovat methotrexát o 13 %. Při současném podávání etorikoxibu a methotrexátu se proto doporučuje přiměřené sledování toxicity spojené s methotrexátem.

Perorální antikoncepční přípravky: Etorikoxib podávaný v dávkách 60 mg současně s perorálním kontraceptivem obsahujícím 35 mikrogramů ethinylestradiolu a 0,5 až 1 mg norethisteronu po dobu 21 dní zvětšil AUC_{0-24h} ethinylestradiolu v ustáleném stavu o 37 %. Etorikoxib v dávkách 120 mg podávaný se stejným perorálním kontraceptivem současně nebo samostatně po 12 hodinách zvýšil ustálené hodnoty $AUC_{0-24 hod}$ ethinylestradiolu o 50 až 60 %. Toto zvýšení koncentrací ethinylestradiolu je třeba zvážit při výběru perorálního antikoncepčního přípravku, který bude pacientka užívat zároveň s etorikoxibem. Zvýšení expozice ethinylestradiolu může zvyšovat výskyt nežádoucích účinků spojených s perorální antikoncepcí (např. žilní tromboembolické příhody u ohrožených žen).

Hormonální substituční terapie: Podávání etorikoxibu v dávkách 120 mg spolu s hormonální substituční terapií zahrnující konjugované estrogény (0,625 mg přípravku PREMARIN) po dobu 28 dnů vedlo ke zvýšení středních hodnot AUC_{0-24h} nekonjugovaného estronu (41 %), ekvilinu (76 %) a 17- β -estradiolu (22 %) v rovnovážném stavu. Účinek doporučených dlouhodobých dávek etorikoxibu (30, 60 a 90 mg) nebyl hodnocen. Účinky etorikoxibu v dávkách 120 mg na expozici ($AUC_{0-24hod}$) těmto estrogenním složkám přípravku PREMARIN byly menší než polovina účinků pozorovaných v případech, kdy byl PREMARIN podáván samostatně a dávka byla zvýšena z 0,625 na 1,25 mg. Klinický význam uvedeného nárůstu není znám a vyšší dávky přípravku PREMARIN v kombinaci s etorikoxibem nebyly hodnoceny. Uvedená zvýšení koncentrace estrogenu je nutno vzít v úvahu při výběru postmenopauzální hormonální terapie pro současné užívání spolu s etorikoxibem, protože zvýšení expozice vůči estrogenu by mohlo zvýšit riziko nežádoucích účinků spojených s hormonální substituční terapií.

Prednison/prednizolon: Ve studiích zaměřených na interakce léků neměl etorikoxib na farmakokinetiku prednisonu/prednizolonu klinicky významné účinky.

Digoxin: Dávka 120 mg etorikoxibu jednou denně po dobu 10 dnů podávaná zdravým dobrovolníkům nezvyšovala v rovnovážném stavu $AUC_{0-24 hod}$ v plazmě nebo renální eliminaci digoxinu. Bylo zjištěno

zvýšení hodnoty C_{\max} digoxinu (přibližně o 33 %). Toto zvýšení není obvykle u většiny pacientů významné. Pacienty s vysokým rizikem toxicity digoxinu je však třeba při současném podávání etorikoxibu a digoxinu z tohoto hlediska sledovat.

Vliv etorikoxibu na léky metabolizované sulfotransferázami

Etorikoxib je inhibitor aktivity lidské sulfotransferázy, zejména SULT1E1, přičemž bylo prokázáno, že zvyšuje koncentrace ethinylestradiolu v séru. I když jsou znalosti o účincích vícenásobných sulfotransferáz v současné době omezené a klinické důsledky pro mnoho léků se dosud zkoumají, může být vhodné být při podávání etorikoxibu současně s jinými léky metabolizovanými primárně lidskými sulfotransferázami (např. perorálně podávaný salbutamol a minoxidil) opatrný.

Vliv etorikoxibu na léky metabolizované izoenzymy CYP

Na základě výsledků studií *in vitro* se nepředpokládá, že by etorikoxib inhiboval cytochromy P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 nebo 3A4. V jedné studii se zdravými osobami nezměnilo podávání 120 mg etorikoxibu hepatickou aktivitu CYP3A4 při hodnocení pomocí erythromycinového dechového testu.

Účinky jiných léků na farmakokinetiku etorikoxibu

Hlavní cesta metabolizace etorikoxibu závisí na enzymech CYP. Zdá se, že *in vivo* k metabolizaci etorikoxibu přispívá CYP3A4. Studie *in vitro* naznačují, že enzymy CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 a CYP2C19 mohou také katalyzovat hlavní metabolické cesty, jejich kvantitativní role však nebyly *in vivo* studovány.

Ketokonazol: Ketokonazol, což je silný inhibitor CYP3A4, podávaný zdravým dobrovolníkům v množství 400 mg jednou denně po dobu 11 dnů, neměl na farmakokinetiku jednou denně podávaného etorikoxibu v dávce 60 mg žádný klinicky významný vliv (43% zvýšení AUC).

Vorikonazol a mikonazol: Současné podávání buď perorálního vorikonazolu nebo topického mikonazolu ústní gel, což jsou silné inhibitory CYP3A4, s etorikoxibem způsobovalo lehký vzestup expozice etorikoxibu, nicméně na základě publikovaných údajů se nepovažuje za klinicky významný.

Rifampicin: Současné podávání etorikoxibu s rifampicinem, silným induktorem enzymů CYP, vedlo k 65% snížení koncentrací etorikoxibu v plazmě. Tato interakce může vést k obnovenému výskytu symptomů při současném podávání etorikoxibu s rifampicinem. I když by tato informace mohla naznačovat potřebu vyšší dávky, nebyly dávky etorikoxibu vyšší než dávky uváděné pro každou indikaci v kombinaci s rifampicinem dosud studovány, a proto se nedoporučují (viz bod 4.2).

Antacida: Antacida farmakokinetiku etorikoxibu v klinicky významné míře neovlivňují.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání etorikoxibu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Etorikoxib, stejně jako jiné léčivé přípravky blokující syntézu prostaglandinů, může v posledním trimestru způsobit inerci dělohy a předčasné uzavření ductus arteriosus. Etorikoxib je v těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3). Pokud žena otěhotní během léčby, je nutné podávání etorikoxibu přerušit.

Kojení

Není známo, zda se etorikoxib vylučuje do mateřského mléka. Etorikoxib se vylučuje do mléka kojících potkanů. Ženy užívající etorikoxib nesmí kojit (viz body 4.3 a 5.3).

Fertilita

Užívání etorikoxibu se stejně jako užívání jakékoliv jiné léčivé látky, o níž je známo, že blokuje COX-2, nedoporučuje ženám, které se snaží otěhotnět.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pacienti, u kterých se při užívání etorikoxibu objevuje točení hlavy, vertigo nebo somnolence, nesmí řídit ani obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

V klinických studiích byla hodnocena bezpečnost užívání etorikoxibu na přibližně 9 295 osobách, včetně přibližně 6 757 pacientů s osteoartrózou, revmatoidní artritidou, chronickou bolestí v dolní části zad nebo ankylozující spondylitidou (přibližně 600 pacientů s osteoartrózou nebo revmatoidní artritidou se léčilo jeden rok nebo déle).

V klinických studiích byl profil nežádoucích účinků u pacientů s osteoartrózou nebo s revmatoidní artritidou, léčených etorikoxibem po dobu jednoho roku nebo déle, podobný.

V jedné klinické studii s akutní dnovou artritidou byli pacienti léčeni etorikoxibem v dávce 120 mg jednou denně po dobu osmi dní. Profil nežádoucích účinků byl obecně podobný profilu v kombinovaných studiích osteoartrózy, revmatoidní artritidy a chronické bolesti v dolní části zad.

V programu zaměřeném na kardiovaskulární bezpečnost, který zpracovává data shromážděná ze tří klinických studií s aktivním komparátorem, bylo etorikoxibem (60 nebo 90 mg) léčeno 17 412 pacientů s osteoartrózou nebo revmatoidní artritidou se střední hodnotou doby trvání přibližně 18 měsíců. Údaje o bezpečnosti a podrobnosti z tohoto programu jsou uvedeny v bodu 5.1.

V klinických studiích použití při akutní bolesti po zubařském zákroku zahrnujících 614 pacientů léčených etorikoxibem (90 nebo 120 mg) byl profil nežádoucích účinků obecně podobný profilu v kombinovaných studiích použití při OA, RA a chronické bolesti zad.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny s vyšším výskytem než při užívání placeba v klinických studiích u pacientů s osteoartrózou, revmatoidní artritidou, chronickou bolestí v dolní části zad nebo ankylozující spondylitidou léčených etorikoxibem 30 mg, 60 mg nebo 90 mg až do doporučené dávky po dobu až 12 týdnů; ve studiích programu MEDAL až po dobu 3 a půl roku, v krátkodobých studiích léčby akutní bolesti až po dobu 7 dní nebo po uvedení přípravku na trh (viz Tabulka 1):

Tabulka 1:

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Kategorie četnosti*
<i>Infekce a infestace</i>	Alveolární osteitida	časté
	Gastroenteritida, infekce horních cest dýchacích, infekce močových cest	méně časté
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	Anemie (primárně spojená s gastrointestinálním krvácením), leukopenie, trombocytopenie	méně časté
<i>Poruchy imunitního systému</i>	Přecitlivělost ^{†β}	méně časté
	Angioedém/anafylaktické/anafylaktoidní reakce včetně šoku [‡]	vzácné
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	Edém/retence tekutin	časté
	Zvýšení nebo snížení chuti k jídlu, přírůstek hmotnosti	méně časté
<i>Psychiatrické poruchy</i>	Úzkost, deprese, snížení duševní čilosti, halucinace [‡]	méně časté
	Zmatenost [‡] , neklid [‡]	vzácné
<i>Poruchy nervového systému</i>	Závrať, bolest hlavy	časté
	Dysgeuzie, insomnie, parestezie/hypestezie, somnolence	méně časté
<i>Poruchy oka</i>	Rozmazané vidění, konjunktivitida	méně časté
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>	Tinnitus, vertigo	méně časté
<i>Srdeční poruchy</i>	Palpitace, arytmie [‡]	časté
	Fibrilace síní, tachykardie [‡] , kongestivní srdeční selhání, nespecifické změny EKG, angina pectoris [‡] , infarkt myokardu [§]	méně časté
<i>Cévní poruchy</i>	Hypertenze	časté
	Zrudnutí, cévní mozková příhoda [§] , tranzitorní ischemická ataka, hypertenzní krize [‡] , vaskulitida [‡]	méně časté
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	Bronchospasmus [‡]	časté
	Kašel, dyspnoe, epistaxe	méně časté
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Bolest břicha	velmi časté
	Zácpa, flatulence, gastritida, pálení žáhy/ reflux kyselin, průjem, dyspepsie/epigastrický diskomfort, nevolnost, zvracení, ezofagitida, vředy v ústech	časté
	Břišní distenze, změna obvyklé činnosti střev, sucho v ústech, gastroduodenální vřed, peptické vředy včetně gastrointestinální perforace a krvácení, syndrom dráždivého tračníku, pankreatitida [‡]	méně časté

Poruchy jater a žlučových cest	Zvýšení ALT, zvýšení AST	časté
	Hepatitida [‡]	vzácné
	Selhání jater [‡] , žloutenka [‡]	vzácné [‡]
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Ekchymóza	časté
	Otok obličeje, pruritus, vyrážka, erytém [‡] , kopřivka [‡]	méně časté
	Stevensův-Johnsonův syndrom [‡] , toxická epidermální nekrolýza [‡] , fixní lékový exantém [‡]	vzácné [‡]
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Svalové křeče/spasmy, muskuloskeletální bolest/ztuhlost	méně časté
Poruchy ledvin a močových cest	Proteinurie, zvýšení sérového kreatininu, renální selhání/ renální insuficience [‡] (viz bod 4.4)	méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie/únava, onemocnění podobné chřipce	časté
	Bolest na hrudi	méně časté
Vyšetření	Zvýšení dusíku močoviny v krvi, zvýšení kreatinfosfokinázy, hyperkalemie, zvýšení kyseliny močové	méně časté
	Snížení sodíku v krvi	vzácné

*Kategorie četnosti: definovány pro každý nežádoucí účinek podle incidence hlášené v databázi klinických hodnocení: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$).

[‡]Tento nežádoucí účinek byl zjištěn v peregistračním sledování. Četnost byla odhadnuta na základě nejvyšší četnosti pozorované v klinických hodnoceních tříděných podle indikace a schválené dávky.

[‡]Kategorie četnosti „Vzácné“ byla definována podle směrnice pro SPC (revize 2. září 2009) na základě předpokládané horní hranice 95% intervalu spolehlivosti pro 0 případů při daném počtu subjektů léčených přípravkem Arcoxia v analýze fáze 3 a tříděných podle dávkovacího schématu a indikace (n = 15 470)

^β Pojem přecitlivělost zahrnuje pojmy „alergie“, „léková alergie“, „léková přecitlivělost“, „přecitlivělost“, „přecitlivělost NOS“, „reakce přecitlivělosti“ a „nespecifická alergie“.

§Na základě analýz dlouhodobých placebem a aktivním komparátorem kontrolovaných klinických hodnocení byly selektivní inhibitory COX-2 spojovány se zvýšeným rizikem závažných trombotických arteriálních příhod, včetně infarktu myokardu a mozkové příhody. Na základě stávajících údajů je nepravděpodobné, že by zvýšení absolutního rizika takových příhod přesáhlo 1 % za rok (méně časté).

Následující závažné nežádoucí účinky byly hlášeny v souvislosti s užíváním nesteroidních antirevmatik a nelze je vyloučit u léčby etorikoxibem: nefrotoxicita včetně intersticiální nefritidy a nefrotického syndromu.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

V klinických studiích nevedlo podávání jednotlivých dávek etorikoxibu do 500 mg a opakovaných dávek do 150 mg denně po dobu 21 dnů k významné toxicitě. Vyskytla se hlášení akutního předávkování etorikoxibem, nicméně ve většině případů nebyly hlášeny nežádoucí účinky. Nejčastěji pozorované nežádoucí účinky byly shodné s bezpečnostním profilem etorikoxibu (např. gastrointestinální nežádoucí účinky, kardiorenální nežádoucí účinky).

Při předávkování je rozumné učinit všechna obvyklá podpůrná opatření, např. odstranit nevstřebanou látku z gastrointestinálního traktu, zavést klinické sledování a podle potřeby zahájit podpůrnou léčbu.

Etorikoxib nelze dialyzovat hemodialýzou; není známo, zda lze etorikoxib dialyzovat peritoneální dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: nesteroidní protizánětlivá a protirevmatická léčiva, koxiby

ATC kód: M01 AH05

Mechanismus účinku

Etorikoxib je v rámci klinických dávek perorálním selektivním inhibítorem cyklooxygenázy-2 (COX-2).

V klinických farmakologických studiích vykazoval přípravek Arcoxia při dávkách do 150 mg denně na dávce závislou inhibici COX-2 bez inhibice COX-1. Etorikoxib nebránil syntéze prostaglandinů v žaludku a neměl vliv na funkci krevních destiček.

Cyklooxygenáza je odpovědná za tvorbu prostaglandinů. Byly zjištěny dvě izoformy, COX-1 a COX-2. COX-2 je izoformou enzymu, o němž se zjistilo, že je indukován prozánětlivými podněty a byla vyslovena domněnka, že je převážně odpovědný za syntézu prostanoidních mediátorů bolesti, zánětu a horečky. COX-2 se podílí i na ovulaci, implantaci a uzavření ductus arteriosus, regulaci funkce ledvin a na funkcích centrálního nervového systému (indukce horečky, vnímání bolesti a kognitivní funkce). Může hrát úlohu i při hojení vředů. Přítomnost COX-2 byla zjištěna v lidské tkáni v okolí žaludečních vředů, ale význam této skutečnosti pro hojení vředů nebyl stanoven.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost

U pacientů s osteoartrózou přineslo podávání 60 mg etorikoxibu jednou denně významné zlepšení bolesti a hodnocení stavu nemoci pacientem. Tyto příznivé účinky byly pozorovány již druhý den léčby a přetrvávaly až 52 týdnů. Studie s etorikoxibem 30 mg jedenkrát denně prokázaly během 12týdenního léčebného období (při použití stejných dávek jako ve výše zmíněných studiích) vyšší účinnost než placebo. Ve studii zjišťující rozsah dávek prokázal během 6 týdnů léčby etorikoxib v dávce 60 mg statisticky významně větší zlepšení než etorikoxib v dávce 30 mg u všech 3 primárních kritérií hodnocení. Dávka 30 mg nebyla studována u osteoartrózy rukou.

U pacientů s revmatoidní artritidou (RA) přineslo podávání 60 mg anebo 90 mg etorikoxibu jednou denně významné zlepšení bolesti, zánětu a mobility. Ve studiích hodnotících 60mg a 90mg dávku tyto příznivé účinky přetrvávaly po celou dobu 12týdenní léčby. Ve studii hodnotící 60mg dávku v porovnání s 90mg dávkou byl etorikoxib v dávce 60 mg jednou denně i v dávce 90 mg jednou denně účinnější než placebo. Podle globálního hodnocení stavu pacientem (na vizuální analogové škále od 0 mm do 100 mm) byla 90mg dávka účinnější než 60mg dávka, průměrné zlepšení stavu bylo -2,71 mm (95% interval spolehlivosti: (-4,98 mm; -0,45 mm)).

U pacientů trpících záchvaty akutní dnave artritidy přineslo podávání 120 mg etorikoxibu jednou denně po dobu osmi dnů úlevu od střední až extrémní bolesti kloubů a zánětu, srovnatelnou s účinky podávání 50 mg indometacinu třikrát denně. Úleva od bolesti byla pozorována již čtyři hodiny po zahájení léčby.

U pacientů s ankylozující spondylitidou přineslo podávání 90 mg etorikoxibu jednou denně významné zlepšení bolesti, zánětu, ztuhlosti a funkce páteře. Klinický přínos etorikoxibu byl pozorován již druhý den od zahájení léčby a přetrvával po celou dobu 52 týdnů, kdy byla léčba podávána. Ve druhé studii hodnotící 60mg denní dávku v porovnání s 90mg denní dávkou prokázal etorikoxib v obou hodnocených dávkách podobnou účinnost jako naproxen v dávce 1 000 mg denně. U pacientů s nedostatečnou odpovědí na 6týdenní léčbu dávkou 60 mg etorikoxibu jednou denně prokázalo zvýšení dávky na 90 mg jednou denně ve srovnání s pokračováním v léčbě 60mg denní dávkou snížení intenzity bolesti páteře (na vizuální analogové škále od 0 mm do 100 mm); průměrné zlepšení bylo -2,70 mm (95% interval spolehlivosti: (-4,88 mm; -0,52 mm)).

V klinické studii hodnotící pooperační dentální bolest se etorikoxib v dávce 90 mg podával jednou denně maximálně po dobu tří dnů. V podskupině pacientů se středně silnou výchozí bolestí prokázal etorikoxib v dávce 90 mg podobné analgetické účinky jako ibuprofen v dávce 600 mg (16,11 vs. 16,39; $p = 0,722$) a silnější než u kombinace paracetamol/kodein 600 mg/60 mg (11,00; $p < 0,001$) a placebo (6,84; $p < 0,001$), měřeno celkovou úlevou od bolesti po dobu prvních 6 hodin (TOPAR6). Podíl pacientů hlásících použití záchranné medikace během prvních 24 hodin po podání dávky byl 40,8 % u etorikoxibu v dávce 90 mg, 25,5 % u ibuprofenu v dávce 600 mg podávaného každých 6 hodin a 46,7 % u kombinace paracetamol/kodein 600 mg/60 mg podávané každých 6 hodin v porovnání se 76,2 % u placebo. V této studii byl medián nástupu účinku (znatelná úleva od bolesti) dosažen 28 minut po podání u dávky 90 mg etorikoxibu.

Bezpečnost

Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) Study Program

Program MEDAL byl plánován jako prospektivní program výsledných parametrů kardiovaskulární bezpečnosti sebraných ze tří randomizovaných, dvojitě zaslepených, klinických hodnocení s aktivním komparátorem (studie MEDAL, EDGE II a EDGE).

Studie MEDAL byla studií řídicí se kardiovaskulárními kritérii hodnocení u 17 804 pacientů s osteoartritidou a 5 700 pacientů s revmatoidní artritidou léčených etorikoxibem v dávce 60 mg denně (osteoartróza) anebo 90 mg denně (osteoartróza nebo revmatoidní artritida) nebo diklofenakem v dávce 150 mg denně po střední hodnotu doby 20,3 měsíce (maximum 42,3 měsíce, medián 21,3 měsíce). V této studii byly zaznamenány pouze závažné nežádoucí účinky a vyřazení v důsledku jakýchkoli nežádoucích účinků.

Studie EDGE a EDGE II srovnávaly gastrointestinální snášenlivost etorikoxibu oproti diklofenaku. Do studie EDGE bylo zařazeno 7 111 pacientů s osteoartritidou léčených dávkou etorikoxibu 90 mg denně (1,5násobek doporučené dávky pro osteoartritidu) nebo diklofenaku 150 mg denně po střední hodnotu doby 9,1 měsíců (maximum 16,6, medián 11,4 měsíce). Do studie EDGE II bylo zařazeno 4 086 pacientů s revmatoidní artritidou léčených etorikoxibem v dávce 90 mg denně nebo diklofenakem v dávce 150 mg denně po střední hodnotu doby 19,2 měsíce (maximum 33,1 měsíce, medián 24 měsíců).

Ve sběrném programu MEDAL bylo 34 701 pacientů s osteoartrózou nebo revmatoidní artritidou léčeno po střední hodnotu doby 17,9 měsíců (maximum 42,3 měsíce, medián 16,3 měsíce), přičemž přibližně 12 800 pacientů bylo léčeno déle než 24 měsíců. Pacienti zařazení do programu měli při zařazení široké spektrum kardiovaskulárních a gastrointestinálních rizikových faktorů. Pacienti s infarktem myokardu, s transplantovaným koronárním arteriálním bypassesem nebo perkutánní koronární intervencí během 6 měsíců předcházejících zařazení do studie byli vyřazení. Užívání gastroprotektivních přípravků a nízkých dávek kyseliny acetylsalicylové bylo ve studii povoleno.

Celková bezpečnost:

Rozdíl mezi etorikoxibem a diklofenakem v míře kardiovaskulárních trombotických příhod nebyl statisticky významný. Kardiorenální nežádoucí účinky byly pozorovány častěji u etorikoxibu než u diklofenaku a tento účinek byl závislý na dávce (viz jednotlivé výsledky níže). Gastrointestinální a hepatální nežádoucí účinky byly pozorovány statisticky významně častěji u diklofenaku než u etorikoxibu. Výskyt nežádoucích účinků ve studiích EDGE a EDGE II a nežádoucích účinků považovaných za závažné nebo vedoucí k přerušení ve studii MEDAL byl vyšší u etorikoxibu než u diklofenaku.

Výsledky kardiovaskulární bezpečnosti:

Podíl potvrzených závažných trombotických kardiovaskulárních nežádoucích účinků (sestavujících z kardiálních, cerebrovaskulárních a periferních vaskulárních nežádoucích účinků) byl u etorikoxibu a diklofenaku srovnatelný, údaje jsou shrnuty v tabulce níže. Napříč všemi analyzovanými podskupinami, včetně kategorií pacientů pokrývajících při zařazení řadu kardiovaskulárních rizik, nebyly mezi etorikoxibem a diklofenakem zřejmě žádné statisticky významné rozdíly v počtu trombotických příhod. Při odděleném posouzení byla relativní rizika potvrzených trombotických kardiovaskulárních závažných nežádoucích účinků u etorikoxibu v dávce 60 nebo 90 mg ve srovnání s diklofenakem v dávce 150 mg podobná.

Tabulka 2: Počty potvrzených trombotických kardiovaskulárních příhod (Pooled MEDAL Program)			
	Etorikoxib (n = 16 819) 25 836 paciento-roků	Diklofenak (n = 16 483) 24 766 paciento-roků	Srovnání mezi léčbami
	Míra[†] (95% CI)	Míra[†] (95% CI)	Relativní riziko (95% CI)
Potvrzené závažné trombotické kardiovaskulární nežádoucí účinky			
Per-protokol	1,24 (1,11; 1,38)	1,30 (1,17; 1,45)	0,95 (0,81; 1,11)
Intent-to-treat	1,25 (1,14; 1,36)	1,19 (1,08; 1,30)	1,05 (0,9; 1,19)
Potvrzené kardiální nežádoucí účinky			
Per-protokol	0,71 (0,61; 0,82)	0,78 (0,68; 0,90)	0,90 (0,74; 1,10)
Intent-to-treat	0,69 (0,61; 0,78)	0,70 (0,62; 0,79)	0,99 (0,84; 1,17)
Potvrzené cerebrovaskulární nežádoucí účinky			
Per-protokol	0,34 (0,28; 0,42)	0,32 (0,25; 0,40)	1,08 (0,80; 1,46)
Intent-to-treat	0,33 (0,28; 0,39)	0,29 (0,24; 0,35)	1,12 (0,87; 1,44)
Potvrzené periferní vaskulární nežádoucí účinky			
Per-protokol	0,20 (0,15; 0,27)	0,22 (0,17; 0,29)	0,92 (0,63; 1,35)
Intent-to-treat	0,24 (0,20; 0,30)	0,23 (0,18; 0,28)	1,08 (0,81; 1,44)
[†] Nežádoucí účinky na 100 paciento-roků; CI = interval spolehlivosti n = celkový počet pacientů včetně per-protokol populace Per-protokol: všechny nežádoucí účinky během terapie ve studii nebo během 14 dní po vyřazení (včetně pacientů, kteří užívali méně než 75 % medikace nebo užívali nehodnocená nesteroidní antirevmatika více než v 10 % doby trvání). Intent-to-treat: všechny potvrzené nežádoucí účinky až do ukončení studie (včetně pacientů potenciálně vystavených po vysazení hodnocené medikace nehodnoceným intervencím). Celkový počet randomizovaných pacientů, n = 17 412 léčených etorikoxibem a 17 289 léčených diklofenakem.			

Kardiovaskulární mortalita stejně jako celková mortalita u skupiny léčené etorikoxibem a skupiny léčené diklofenakem byla podobná.

Kardiorenální nežádoucí účinky:

Přibližně 50 % pacientů zařazených do studie mělo při zařazení v anamnéze hypertenzi. Ve studii byla incidence vyřazení pro nežádoucí účinky, související s hypertenzí, statisticky významně vyšší pro etorikoxib v dávce 60 a 90 mg než pro diklofenak v dávce 150 mg. Incidence nežádoucích účinků městnavého srdečního selhání (vyřazení a závažné nežádoucí účinky) byla ve srovnání s diklofenakem v dávce 150 mg u etorikoxibu v dávce 60 mg podobná (statisticky významná u etorikoxibu v dávce 90 mg oproti diklofenaku v dávce 150 mg v osteoartrické kohortě studie MEDAL). Incidence potvrzených nežádoucích účinků městnavého srdečního selhání (příhody které byly závažné nebo vedly k hospitalizaci nebo návštěvě oddělení akutních příjmů) nebyla statisticky významně vyšší u etorikoxibu než u diklofenaku v dávce 150 mg, přičemž tento účinek závisel na dávce. Incidence vyřazení v důsledku nežádoucích účinků souvisejících s edémem byl vyšší u etorikoxibu než u diklofenaku v dávce 150 mg, přičemž tento účinek byl závislý na dávce (statisticky významný pro etorikoxib v dávce 90 mg, ale statisticky nevýznamný pro etorikoxib v dávce 60 mg).

Kardiorenální výsledky studie EDGE a EDGE II odpovídají výsledkům popsaným ve studii MEDAL.

V jednotlivých studiích programu MEDAL pro etorikoxib (60 mg nebo 90 mg) byla absolutní incidence vyřazení v jakékoli skupině až 2,6 % pro hypertenzi, až 1,9 % pro edém a až 1,1 % pro městnavé srdeční selhání, s vyšším podílem vysazení léčby pozorovaným u etorikoxibu v dávce 90 mg než u etorikoxibu v dávce 60 mg.

Výsledky gastrointestinální snášenlivosti v programu MEDAL:

Statisticky významně nižší podíl ukončení léčby z důvodu jakýchkoli klinických gastrointestinálních nežádoucích účinků (např. dyspepsie, bolesti břicha, vřed) byl pozorován u etorikoxibu ve srovnání s diklofenakem v každé ze tří studií programu MEDAL. Míry ukončení léčby v důsledku klinických gastrointestinálních nežádoucích účinků na 100 paciento-roků během celé doby studie byly následující: 3,23 pro etorikoxib a 4,96 pro diklofenak ve studii MEDAL; 9,12 pro etorikoxib a 12,28 pro diklofenak ve studii EDGE; 3,71 pro etorikoxib a 4,81 pro diklofenak ve studii EDGE II.

Výsledky gastrointestinální bezpečnosti v programu MEDAL:

Celkové nežádoucí účinky v horní části gastrointestinálního traktu byly definovány jako perforace, vředy a krvácení. Podskupina nežádoucích účinků v horní části gastrointestinálního traktu považovaných za komplikované zahrnovala perforace, obstrukce a komplikované krvácení; podskupina nežádoucích účinků v horní části gastrointestinálního traktu považovaných za nekomplikované zahrnovala nekomplikované krvácení a nekomplikované vředy. Ve srovnání s diklofenakem byl u etorikoxibu pozorován statisticky významně nižší podíl celkových nežádoucích účinků v horní části gastrointestinálního traktu. V míře komplikovaných nežádoucích účinků nebyl mezi etorikoxibem a diklofenakem statisticky významný rozdíl. V podskupině krvácivých nežádoucích účinků v horní části gastrointestinálního traktu (kombinace komplikovaných a nekomplikovaných) nebyl mezi etorikoxibem a diklofenakem žádný statisticky významný rozdíl.

Přínos pro horní části gastrointestinálního traktu u etorikoxibu ve srovnání diklofenakem nebyl u pacientů užívajících současně nízké dávky aspirinu statisticky významný (přibližně 33 % pacientů).

Míry vztažené na 100 paciento-roků potvrzených komplikovaných a nekomplikovaných klinických nežádoucích účinků v horní části gastrointestinálního traktu (perforace, vředy a krvácení) byly 0,67 (95% interval spolehlivosti: 0,57; 0,77) u etorikoxibu a 0,97 (95% interval spolehlivosti: 0,85; 1,10) u diklofenaku s relativním rizikem 0,69 (95% interval spolehlivosti: 0,57; 0,83).

Byla sledována míra potvrzených nežádoucích účinků v horní části gastrointestinálního traktu u starších pacientů, přičemž největší snížení nežádoucích účinků vztaženo na 100 paciento-roků bylo pozorováno u pacientů ve věku nad 75 let (1,35 [95% interval spolehlivosti: 0,94; 1,87]) u etorikoxibu oproti 2,78 [95% interval spolehlivosti: 2,14; 3,56] u diklofenaku).

V míře potvrzených nežádoucích účinků v dolní části gastrointestinálního traktu (malé nebo velké střevní perforace, obstrukce nebo krvácení) nebyl mezi etorikoxibem a diklofenakem statisticky významný rozdíl.

Výsledky hepatální bezpečnosti v programu MEDAL:

Etorikoxib byl spojen se statisticky významně nižší mírou vyřazení v důsledku nežádoucích účinků ve vztahu k játrům než diklofenak. Ve sběrném programu MEDAL bylo 0,3 % pacientů na etorikoxibu a 2,7 % na diklofenaku vyřazeno v důsledku nežádoucích účinků ve vztahu k játrům. Podíl na 100 paciento-roků byl 0,22 u etorikoxibu a 1,84 u diklofenaku ($p < 0,001$ pro etorikoxib oproti diklofenaku). Hepatální nežádoucí účinky v programu MEDAL však většinou nebyly závažné.

Doplňkové údaje trombotické kardiovaskulární bezpečnosti

V klinických studiích mimo studie programu MEDAL bylo přibližně 3 100 pacientů léčeno etorikoxibem v dávce ≥ 60 mg denně po dobu 12 týdnů nebo déle. Nebyl zjistitelný rozdíl v podílu potvrzených závažných trombotických kardiovaskulárních nežádoucích účinků mezi pacienty dostávajícími etorikoxib v dávce ≥ 60 mg, placebo nebo nenaproxenové nesteroidní antirevmatikum.

Míra těchto nežádoucích účinků však byla vyšší u pacientů, kteří dostávali etorikoxib, ve srovnání s pacienty, kteří dostávali naproxen 500 mg dvakrát denně. Rozdíl v antiagregační aktivitě mezi některými nesteroidními antirevmatiky blokujícími COX-1 a selektivními inhibitory COX-2 může být klinicky významný u pacientů s rizikem tromboembolických příhod. Selektivní inhibitory COX-2 snižují tvorbu systémového (a tím zřejmě endoteliálního) prostacyklinu, aniž by ovlivňovaly tromboxan v krevních destičkách. Klinický význam těchto zjištění nebyl stanoven.

Doplňkové údaje o bezpečnosti

Ve dvou 12týdenních dvojitě zaslepených endoskopických studiích byla kumulativní incidence gastroduodenálních vředů významně nižší u pacientů léčených etorikoxibem v dávce 120 mg jednou denně než u pacientů léčených jak naproxenem v dávce 500 mg dvakrát denně či ibuprofenem v dávce 800 mg třikrát denně. Při užívání etorikoxibu byla incidence ulcerace vyšší než při užívání placeba.

Studie renálních funkcí u starších jedinců

Randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie s paralelní skupinou hodnotila účinky 15denního podávání etorikoxibu (90 mg), celekoxibu (200 mg 2krát denně), naproxenu (500 mg 2krát denně) a placeba na vylučování sodíku močí, krevní tlak a další parametry renální funkce u subjektů hodnocení ve věku od 60 do 85 let se stravou zajišťující příjem 200 mEq sodíku denně. Účinky etorikoxibu, celekoxibu a naproxenu na vylučování sodíku močí po 2 týdny léčby byly podobné. Všechny aktivní komparátory vykazovaly ve srovnání s placebem zvýšení systolického krevního tlaku; u etorikoxibu však došlo ve srovnání s celekoxibem a naproxenem 14. den ke statisticky významnému zvýšení (střední hodnota změny ve srovnání s výchozí hodnotou systolického krevního tlaku: etorikoxib 7,7 mmHg, celekoxib 2,4 mmHg, naproxen 3,6 mmHg).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Perorálně podávaný etorikoxib se dobře absorbuje. Absolutní biologická dostupnost dosahuje přibližně 100 %. Při podávání 120 mg jednou denně do ustáleného stavu byla zjištěna maximální koncentrace v plazmě (geometrická střední hodnota $C_{\max} = 3,6 \mu\text{g/ml}$) přibližně 1 hodinu (T_{\max}) po podání dospělým nalačno. Geometrická střední hodnota plochy pod křivkou ($AUC_{0-24 \text{ hodin}}$) byla $37,8 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Farmakokinetika etorikoxibu je v celém rozpětí klinického dávkování lineární.

Podávání s jídlem (potraviny s vysokým obsahem tuku) nemělo žádný vliv na rozsah absorpce etorikoxibu po podání 120mg dávky. Byla ovlivněna rychlost absorpce a došlo k 36% snížení hodnoty C_{\max} a zvýšení hodnoty T_{\max} o 2 hodiny. Tyto údaje se nepovažují za klinicky významné. V klinických studiích byl etorikoxib podáván bez ohledu na příjem potravy.

Distribuce

Etorikoxib se v rozsahu koncentrací 0,05 až $5 \mu\text{g/ml}$ přibližně z 92 % váže na protein v plazmě. Objem distribuce při ustáleném stavu (V_{dss}) byl u lidí přibližně 120 l.

Etorikoxib prostupuje placentou u potkanů a králíků a hematoencefalickou bariérou u potkanů.

Biotransformace

Etorikoxib se rozsáhle metabolizuje, přičemž jako mateřská látka se v moči zjistí < 1% dávky. Hlavní metabolická cesta vzniku 6'-hydroxymetylovaného derivátu je katalyzována enzymy CYP. Zdá se, že *in vivo* k metabolismu etorikoxibu přispívá CYP3A4. Studie *in vitro* naznačují, že jako katalyzátory na hlavní metabolické cestě mohou rovněž působit CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 a CYP2C19, jejich kvantitativní úlohy *in vivo* však nebyly studovány.

U člověka bylo zjištěno pět metabolitů. Hlavním metabolitem etorikoxibu je derivát kyseliny 6'-karboxylové vytvořený další oxidací 6'-hydroxymetylovaného derivátu. Tyto hlavní metabolity buď nevykazují žádnou měřitelnou aktivitu, nebo jsou jako inhibitory COX-2 pouze slabě aktivní. Žádný z těchto metabolitů neinhibuje COX-1.

Eliminace

Po podání jedné 25mg radioaktivně označené dávky etorikoxibu zdravým subjektům hodnocení se 70 % radioaktivity vyloučilo v moči a 20 % ve stolici, většinou jako metabolity. Méně než 2 % byly vyloučeny jako nezměněné léčivo.

Eliminace etorikoxibu probíhá téměř výhradně prostřednictvím metabolizace následované renální exkrecí. Ustálené koncentrace etorikoxibu se dosahuje během sedmi dnů podávání 120 mg jednou denně, přičemž poměr akumulace je přibližně 2, což odpovídá poločasů přibližně 22 hodin.

Plasmatická clearance po intravenózně podané dávce 25 mg se odhaduje na přibližně 50 ml/min.

Charakteristika u různých typů pacientů

Starší pacienti: farmakokinetika u starších osob (65 let a starší) je podobná farmakokinetice u mladých osob.

Pohlaví: farmakokinetika etorikoxibu je u mužů a žen podobná.

Porucha funkce jater: pacienti s mírnou jaterní dysfunkcí (Child-Pughovo skóre 5 až 6) měli při podávání 60 mg etorikoxibu jednou denně přibližně o 16 % vyšší střední hodnotu AUC v porovnání se zdravými hodnocenými osobami se stejným režimem podávání léku. Pacienti se středně těžkou jaterní dysfunkcí (Child-Pughovo skóre 7 až 9) měli při podávání 60 mg etorikoxibu **každý druhý den** podobné střední hodnoty AUC jako zdravé hodnocené osoby, kterým bylo podáváno 60 mg etorikoxibu jednou denně; etorikoxib v dávce 30 mg jednou denně nebyl u této populace hodnocen.

O pacientech s těžkou jaterní dysfunkcí (Child-Pughovo skóre ≥ 10) klinické nebo farmakokinetické údaje neexistují (viz body 4.2 a 4.3).

Porucha funkce ledvin: farmakokinetika jednotlivé dávky etorikoxibu 120 mg u pacientů se střední až těžkou renální nedostatečností a u pacientů s ledvinovým onemocněním v konečném stádiu, u kterých se provádí hemodialýza, se významně nelišila od výsledků zjištěných u zdravých subjektů hodnocení. Hemodialýza přispěla k eliminaci zanedbatelně (odstraňování dialýzou přibližně 50 ml/min) (viz body 4.3 a 4.4).

Pediatrickí pacienti: farmakokinetika etorikoxibu u pediatrických pacientů (< 12 let) nebyla zkoumána.

Ve farmakokinetické studii (n = 16) s dospívajícími (ve věku 12 až 17 let) byla farmakokinetika u dospívajících vážících 40 až 60 kg, kteří užívali 60 mg etorikoxibu jednou denně, a u dospívajících vážících více než 60 kg, kteří užívali etorikoxib v dávce 90 mg jednou denně, podobná jako farmakokinetika u dospělých, kteří užívali 90 mg etorikoxibu jednou denně. Bezpečnost a účinnost etorikoxibu u dětských pacientů nebyla stanovena (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V předklinických studiích bylo prokázáno, že etorikoxib není genotoxický. Etorikoxib nebyl karcinogenní u myši. U potkanů se při každodenním podávání po přibližně dva roky vyvinuly hepatocelulární adenomy a adenomy z folikulárních buněk štítné žlázy při podávání více než dvojnásobku denní dávky podávané lidem (90 mg) na základě systémové expozice. Hepatocelulární adenomy a adenomy z folikulárních buněk štítné žlázy pozorované u potkanů se považují za důsledek mechanismu specifického pro tento živočišný druh spojeného s indukcí jaterního enzymu CYP. Nebylo zjištěno, že by etorikoxib způsoboval indukci jaterního enzymu CYP3A u lidí.

U potkanů se gastrointestinální toxicita etorikoxibu zvyšovala s dávkou a dobou expozice.

Ve 14týdenní studii zaměřené na toxicitu způsoboval etorikoxib gastrointestinální vředy při expozicích vyšších než jsou expozice pozorované u člověka při léčebné dávce. Při studiích toxicity trvajících 53 a 106 týdnů byly gastrointestinální vředy rovněž zjištěny při expozici srovnatelné s expozicí pozorovanou u lidí při podávání léčebné dávky. U psů byly renální a gastrointestinální abnormality pozorovány při vyšších expozicích.

Etorikoxib nebyl teratogenní ve studiích reprodukční toxicity na potkanech při dávkování 15 mg/kg/den (to znamená přibližně 1,5krát více než denní dávka u člověka [90 mg] na základě systémové expozice). U králíků bylo pozorováno s léčbou související zvýšení kardiovaskulárních malformací při nižších stupních expozice, než je klinická expozice při denní dávce u lidí (90 mg).

Nebyly však pozorovány žádné externí nebo skeletální malformace plodu, které by se vztahovaly k podávání přípravku. U potkanů a králíků bylo při expozici stejné nebo 1,5krát vyšší než je expozice u lidí zjištěno zvýšení ztrát po nidaci závislé na dávce (viz body 4.3 a 4.6).

Etorikoxib se vylučuje do mléka kojících potkanů v koncentraci přibližně dvojnásobné než koncentrace v plazmě. U mláďat kojících matkami, jimž se během laktace podával etorikoxib, se projevilo snížení tělesné hmotnosti.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro:

Hydrogenfosforečnan vápenatý (bezvodý)

Sodná sůl kroskarmelózy

Magnesium-stearát

Mikrokrytalická celulóza

Potahová vrstva tablety:

Karnaubský vosk

Monohydrát laktózy

Hypromelóza

Oxid titaničitý (E171)

Triacetin

Hlinitý lak indigokarmínu (E132) a žlutý oxid železitý (E172).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PA-Al-PVC/Al blistry v baleních obsahujících 14 tablet

Upozornění:

Text na blistru je v rumunštině.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Držitel rozhodnutí o registraci

ORGANON BIOSCIENCES S.R.L.

Strada Av. Popișteanu, Nr. 54A, Expo Business Park, Clădirea 2

Birou 306 și Birou 307, Etaj 3, Sectorul 1, Bukurešť, Rumunsko

Souběžný dovozce

ViaPharma s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1 – Nové Město, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

29/076/03-C/PI/014/21

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 5. 10. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

31. 3. 2022