

ANEKS I

**WYKAZ NAZW, POSTAĆ(CI) FARMACEUTYCZNA(YCH), MOC(Y) PRODUKTÓW
LECZNICZYCH, DROGA(DRÓG) PODANIA, WNIOSKODAWCA(Y), PODMIOT(Y)
ODPOWIEDZIALNY(E) POSIADAJĄCY(E) POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO
OBROTU W PAŃSTWACH CZŁONKOWSKICH**

Państwo Członkowskie	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Moc	Postać farmaceutyczna	Droga podania
Austria	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau - City - Straße 6 A-1220 Wien Austria	Arcoxia	90 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Belgia	Merck Sharp and Dohme Chasussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Belgium	Arcoxia	90 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Republika Czeska	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 NL-2031 BN Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Cypr	Merck Sharp & Dohme BV. Waarderweg 39 NL-2031 BN Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Dania	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 Postbox 581 NL 2031 BN Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Estonia	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Estonia	Arcoxia	90 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Finlandia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, P.O Box 581 NL-2031 BN Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	tabletki powlekane	podanie doustne

Państwo Członkowskie	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Moc	Postać farmaceutyczna	Droga podania
Francja	Merck Sharp Dohme Chibret 3 avenue Hoche 75114 Paris Cedex 8 France	Arcoxia	90 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Niemcy	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Germany	Arcoxia	90 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Grecja	VIANEX S.A. Tatoiou Street Nea Erythrea 14671 Greece	Arcoxia	90 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Węgry	Merck Sharp & Dohme Magyarország Kft. Alkotás utca 50 1123 Budapest Hungary	Arcoxia	90 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Islandia	Merck Sharp & Dohme - Regulatory Affairs Iceland Smedeland 8 DK-2600 Glostrup Danmark	Arcoxia	90 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Irlandia	Merck Sharp and Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9B4 England	Arcoxia	90 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Włochy	Merck Sharp & Dohme S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Roma Italy	Arcoxia	90 mg	tabletki powlekane	podanie doustne

Państwo Członkowskie	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Moc	Postać farmaceutyczna	Droga podania
Łotwa	SIA Merck Sharp & Dohme Latvija Skanstes 13 Riga, LV-1013 Latvia	Arcoxia	90 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Litwa	UAB „Merck Sharp & Dohme“ Lenktoji str. 27/ Kestucio str. 59 LT-08124 Vilnius Lithuania	Arcoxia	90 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Luksemburg	Merck Sharp & Dohme Chaussee de Waterloo 1135 B – 1180 Bruxelles Belgium	Arcoxia	90 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Malta	Merck, Sharp & Dohme Ltd. Hertfordshire Road Hoddesdon Hertsfordshire EN11 9BU United Kindgdom	Arcoxia	90 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Holandia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waanderweg 39 NL-2031 BN Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Norwegia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 NL-2031 BN Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Polska	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Chłodna 51 00-867 Warsaw Poland	Arcoxia	90 mg	tabletki powlekane	podanie doustne

Państwo Członkowskie	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Moc	Postać farmaceutyczna	Droga podania
Portugalia	Merck Sharp & Dohme, Lda. PRT Quinta da Fonte – Edifício Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo Paço d' Arcos Portugal	Arcoxia	90 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Słowacja	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O. Box 581 NL-2031 BN Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Słowenia	Merck Sharp & Dohme inovativna zdravila d.o.o. Šmartinska 140 1000 Ljubljana Slovenia	Arcoxia	90 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Hiszpania	Merck Sharp & Dohme de España, S.A. Josefa Valcárcel, 38 28027 Madrid Spain	Arcoxia	90 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Szwecja	Merck Sharp & Dohme BV PO Box 581 NL-2003 PC Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Wielka Brytania	Merck Sharpe & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU United Kingdom	Arcoxia	90 mg	tabletki powlekane	podanie doustne

ANEKS II

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY DO ZMIANY CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I ULOTKI DLA PACJENTA PRZEDSTAWIONE PRZEZ EMEA

WNIOSKI NAUKOWE

Wprowadzenie

Etorykoksyb jest wybiórczym inhibitorem enzymu COX-2 (cyklooksygenazy typu 2), wskazanym w leczeniu objawowym choroby zwyrodnieniowej stawów (ChZS, 30-60 mg raz na dobę), reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS, 90 mg raz na dobę) oraz w leczeniu bólu i objawów stanu zapalnego stawów w ostrej fazie dny moczanowej (120 mg raz na dobę).

W poprzednich procedurach arbitrażu prowadzonych przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) dotyczących bezpieczeństwa wybiórczych inhibitorów COX-2, zakończonych w roku 2004 i 2005, uwzględniono również etorykoksyb. Obydwie procedury dotyczyły bezpieczeństwa stosowania preparatów wybiórczych inhibitorów COX-2, w tym etorykoksytu. Szczególną uwagę zwrócono na zagadnienia bezpieczeństwa dla przewodu pokarmowego oraz układu sercowo-naczyniowego. Wynikiem przeprowadzenia procedur arbitrażu było uaktualnienie informacji o produkcie z uwzględnieniem ostrzeżeń odnoszących się do klasy wybiórczych inhibitorów COX-2, dotyczących zagrożenia zdarzeniami sercowo-naczyniowymi o charakterze zakrzepowym, zdarzeniami ze strony przewodu pokarmowego i ciężkimi reakcjami skórными. Oprócz ostrzeżeń i przeciwwskazań odnoszących się do całej klasy wybiórczych inhibitorów COX-2, w odniesieniu do etorykoksytu wprowadzono przeciwwskazanie dotyczące stosowania leku u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których ciśnienie tętnicze nie jest prawidłowo kontrolowane. Przeciwwskazanie to wprowadzono, ponieważ podczas stosowania etorykoksytu zaobserwowano częstsze występowanie zdarzeń ze strony układu sercowo-naczyniowego i nerek niż podczas stosowania innych inhibitorów COX-2.

W marcu 2006 roku podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu preparatu Arcoxia (etorykoksyb) przedstawiły wniosek o rozszerzenie wskazań do stosowania leku o leczenie zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa z zaleceniem dawki dobowej 90 mg. Podczas oceny procedury pod uwagę wzięto zagadnienia bezpieczeństwa długotrwałego stosowania etorykoksytu w dawce 90 mg u pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa. W związku z obawami o możliwość zwiększonego zagrożenia powikłaniami ze strony układu sercowo-naczyniowego związanego ze stosowaniem etorykoksytu w dawce 90 mg, Francja rozważała konieczność przeprowadzenia oceny bilansu korzyści i ryzyka podczas leczenia preparatem Arcoxia. W dniu 19 września 2007 r. EMEA otrzymała powiadomienie przesłane przez stronę francuską, a procedura arbitrażu na mocy art. 6 ust. 12 rozporządzenia Komisji (WE) nr 1084/2003 rozpoczęła się dnia 20 września 2007 r.

CHMP dokonał przeglądu dostarczonych przez podmioty odpowiedzialne danych, które pochodziły z badań klinicznych, badań nad stosowaniem leku oraz spontanicznego zgłaszania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leku. CHMP ocenił dane dotyczące skuteczności leczenia zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa oraz zgromadzone dane dotyczące bezpieczeństwa leczenia zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa oraz populacji pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, dla której dopuszczono terapię tą samą dawką leku.

W dniu 26 czerwca 2008 r. CHMP uznał, że posiadane dane potwierdzają znany, stosunkowo niekorzystny profil bezpieczeństwa etorykoksytu dotyczący układu sercowo-naczyniowego i nerek (nadciśnienie tętnicze, obrzęki oraz zastoinowa niewydolność serca), lecz obserwowano porównywalne z diklofenakiem ryzyko występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych o charakterze zakrzepowym oraz w pewnym stopniu większe bezpieczeństwo dotyczące górnego odcinka przewodu pokarmowego w porównaniu z naproksenem i diklofenakiem (nie obserwowano jednak przewagi w odniesieniu do bezpieczeństwa w zakresie dolnego odcinka przewodu pokarmowego). Dostępne są jedynie nieliczne dane porównawcze dotyczące bezpieczeństwa poszczególnych leków z grupy NLPZ innych niż diklofenak i naproksen. Trudno jest zatem określić profil zagrożeń związanych z przyjmowaniem etorykoksytu w porównaniu z ibuprofenem, ketoprofenem lub innymi rzadziej stosowanymi lekami z grupy NLPZ.

Dane na temat stosowania leku wykazały, że w przypadku niektórych pacjentów z wysokimi wartościami ciśnienia tętniczego początek tych nieprawidłowości związany był ze stosowaniem etorykoksylu. CHMP zalecił zatem uwydatnienie przeciwwskazań dotyczących stosowania leku u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym oraz podkreśla konieczność kontrolowania wartości ciśnienia tętniczego, zwłaszcza w ciągu pierwszych 2 tygodni stosowania leku. Przypomnienie o konieczności stosowania powyższych środków ostrożności powinno być przesłane do pracowników służby zdrowia w postaci pisma informacyjnego.

Wyniki badań klinicznych wskazują na istotną klinicznie skuteczność etorykoksylu w dawce 90 mg stosowanego raz dziennie w leczeniu zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Niektóre dostępne dane sugerują jednakże możliwą skuteczność niższych dawek leku. W celu określenia, czy stosowanie etorykoksylu w dawce 60 mg raz dziennie może być skuteczne w przypadku niektórych pacjentów, CHMP zaleca przeprowadzenie analizy badań służących określeniu dawki leku.

Na podstawie analizy dostępnych danych CHMP uważa, że korzyści wynikające ze stosowania etorykoksylu przewyższają ryzyko w przypadku leczenia zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa.

PODSTAWY DO ZMIANY CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I ULOTKI DLA PACJENTA

- Komitet dokonał analizy procedury arbitrażu dotyczącej preparatu Arcoxia pod różnymi nazwami, przeprowadzonej zgodnie z art. 6 ust. 12 rozporządzenia Komisji (WE) nr 1084/2003.

Zważywszy, że

- w świetle dostępnych danych CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka dla preparatu Arcoxia (etorykoksyl) stosowanego w dawce 90 mg w leczeniu zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa jest korzystny. Jednak istnieje konieczność wprowadzenia uzupełnień do charakterystyki produktu leczniczego i ulotki dla pacjenta w punktach dotyczących przeciwwskazań i środków ostrożności w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego i nerek.

CHMP zalecił wprowadzenie zmiany do pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, dla których charakterystyki produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i ulotki dla pacjenta zostały przedstawione w aneksie III i przy uwzględnieniu warunków określonych w aneksie IV.

ANEKS III

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO, OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

<ARCOXIA (patrz Aneks I)> 30 mg tabletki powlekane
<ARCOXIA (patrz Aneks I)> 60 mg tabletki powlekane
<ARCOXIA (patrz Aneks I)> 90 mg tabletki powlekane
<ARCOXIA (patrz Aneks I)> 120 mg tabletki powlekane
[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 30 mg, 60 mg, 90 mg lub 120 mg etorykoksylu.

Substancja pomocnicza:

30 mg: laktoza 1,4 mg

60 mg: laktoza 2,8 mg

90 mg: laktoza 4,2 mg

120 mg: laktoza 5,6 mg

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

Tabletki 30 mg: niebiesko-zielone tabletki, o kształcie przypominającym przekrój jabłka, dwuwypukłe, <z wytłoczonym napisem '101' po jednej stronie i 'ACX 30' po drugiej stronie>.

Tabletki 60 mg: ciemnozielone tabletki, o kształcie przypominającym przekrój jabłka, dwuwypukłe, <z wytłoczonym napisem '200' po jednej stronie i 'ARCOXIA 60' po drugiej stronie>.

Tabletki 90 mg: białe tabletki, o kształcie przypominającym przekrój jabłka, dwuwypukłe, <z wytłoczonym napisem '202' po jednej stronie i 'ARCOXIA 90' po drugiej stronie>.

Tabletki 120 mg: jasnozielone tabletki, o kształcie przypominającym przekrój jabłka, dwuwypukłe, <z wytłoczonym napisem '204' po jednej stronie i 'ARCOXIA 120' po drugiej stronie>.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

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

Produkt leczniczy <ARCOXIA> przeznaczony jest do stosowania doustnego i może być przyjmowany niezależnie od posiłków. Działanie produktu leczniczego może rozpocząć się szybciej, jeśli produkt leczniczy <ARCOXIA> zostanie przyjęty na czczo. Należy to uwzględnić w przypadku konieczności uzyskania szybkiego działania przeciwbólowego.

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.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Zalecana dawka wynosi 90 mg, jeden raz na dobę.

Ostre zapalenie stawów w przebiegu dny moczanowej

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

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa.

Zalecana dawka wynosi 90 mg, jeden raz na dobę.

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.

Osoby 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).

Niewydolność wątroby

Niezależnie od wskazania u pacjentów z łagodną niewydolnością wątroby (5-6 punktów wg skali Child i 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 i Pugh), niezależnie od wskazania, nie należy stosować dawki większej niż 60 mg **co drugi dzień**; można również rozważyć zastosowanie dawki 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 i Pugh). Z tego względu stosowanie preparatu u tych pacjentów jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3, 4.4 oraz 5.2).

Niewydolność nerek

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

Dzieci

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

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkt 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 i 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 140/90mmHg i którzy nie mieli właściwie kontrolowanego ciśnienia tętniczego krwi.

Rozpoznana choroba niedokrwienności serca, choroba naczyń obwodowych i (lub) choroba naczyń mózgowych.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wpływ na przewód pokarmowy

U pacjentów leczonych 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 etorykoksylu 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 etorykoksylem 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 przeciwplatekowego. Z tego względu, nie powinno się przerywać leczenia przeciwplatekowego (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 etorykoksylu 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

Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych hamujących wytwarzanie prostaglandyn, u pacjentów przyjmujących etorykoksyl obserwowano zatrzymanie płynów, obrzęki i nadciśnienie. Stosowanie wszystkich niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), w tym etorykoksylu, może być związane z wystąpieniem lub nawrotem zastoinowej niewydolności serca. W celu uzyskania informacji dotyczących zależności od dawki odpowiedzi na etorykoksyl 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/narządów, należy podjąć właściwe postępowanie lecznicze i rozważyć przerwanie leczenia etorykoksybem. Należy zapewnić odpowiednią opiekę medyczną podczas stosowania etorykoksybu u osób w wieku podeszłym oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, wątroby lub serca.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania etorykoksybu u pacjentów odwodnionych. Wskazane jest nawodnić pacjentów przed rozpoczęciem leczenia etorykoksybem.

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 martwicy toksyczno-rozplywnej 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 etorykoksyby (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 etorykoksybu w wypadku wystąpienia pierwszych objawów wysypki skórnej, zmian na błonach śluzowych lub jakichkolwiek innych objawów nadwrażliwości.

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

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

Stosowanie etorykoksybu, 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).

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

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Doustne leki przeciwzakrzepowe: U osób przyjmujących długotrwale warfarynę, podawanie etorykoksybu 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 etorykoksybem 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 etorykoksyby 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). Etorikoksyl 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 oraz 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 i 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. Etorikoksyl 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 etorykoksyl i metotreksat należy obserwować ze względu na działanie toksyczne metotreksatu.

Doustne środki antykoncepcyjne: Podczas jednoczesnego stosowania etorykoksylu w dawce 60 mg z doustnym środkiem antykoncepcyjnym zawierającym 35 mikrogramów etynyloestradolu (EE) oraz 0,5 do 1 mg noretynodronu przez 21 dni, stwierdzono zwiększenie wartości $AUC_{0-24 \text{ godz.}}$ EE w stanie równowagi stacjonarnej o 37 %. Etorikoksyl podawany w dawce 120 mg z tym samym doustnym środkiem antykoncepcyjnym, jednocześnie lub w odstępie 12 godzin, wpływał na zwiększenie wartości $AUC_{0-24 \text{ godz.}}$ EE w stanie stacjonarnym od 50 % do 60 %. Wybierając doustny środek antykoncepcyjny stosowany jednocześnie z etorykoksylem, należy rozważyć zwiększenie stężenia EE. Zwiększenie stężenia EE może zwiększać występowanie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem doustnych środków antykoncepcyjnych (np. żylne incydenty zakrzepowe u kobiet z grupy ryzyka).

Hormonalna terapia zastępcza (HTZ): Podczas stosowania hormonalnej terapii zastępczej zawierającej skoniugowane estrogeny (np. PREMARIN w dawce 0,625 mg) jednocześnie z etorykoksylem w dawce 120 mg przez 28 dni, stwierdzono zwiększenie średniej wartości $AUC_{0-24 \text{ godz.}}$ w stanie stacjonarnym niesprężonych estrogenów: estronu (41 %), ekwiliny (76 %) i 17- β -estradiolu (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 ($AUC_{0-24 \text{ godz.}}$) 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 etorykoksylem nie zostało przebadane. Wybierając pomenopauzalną hormonalną terapię zastępczą stosowaną jednocześnie z etorykoksylem, należy uwzględnić

zwiększenie stężenia estrogenów, ponieważ zwiększenie stężenia estrogenów mogłoby zwiększyć ryzyko działań niepożądanych związanych z HTZ.

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

Digoksyna: Etorykoksyb stosowany w dawce 120 mg, jeden raz na dobę, przez 10 dni u ochotników, w stanie stacjonarnym nie wpływał na wartość $AUC_{0-24 \text{ godz.}}$ 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 etorykoksybem.

Wpływ etorykoksylu na leki metabolizowane z udziałem sulfotransferaz

Etorykoksyb jest inhibitorem ludzkiej sulfotransferazy, szczególnie jej izoenzymu SULT1E1. Wykazano, że etorykoksyb zwiększa stężenie etynyloestradiolu 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, iż etorykoksyb hamuje izoenzym cytochromu P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 oraz 3A4. W badaniu z udziałem zdrowych ochotników, u których stosowano etorykoksyb 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.

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

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

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

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania etorykoksylu u kobiet będących w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny 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. Stosowanie etorykoksylu jest przeciwwskazane u kobiet w ciąży (patrz punkt 4.3). Jeżeli podczas leczenia kobieta zajdzie w ciążę, stosowanie etorykoksylu musi zostać przerwane.

Laktacja

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Pomimo, że nie przeprowadzono badań określających wpływ etorykoksylu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu, pacjenci, u których podczas terapii etorykoksylem wystąpią zawroty głowy lub senność, powinni wstrzymać się od prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

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 etorykoksylem przez okres jednego roku lub dłużej był zbliżony.

W badaniu klinicznym dotyczącym dny moczanowej o ostrym przebiegu pacjenci byli leczeni etorykoksylem 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 sercowo-naczyniowego na podstawie danych zebranych z trzech badań prowadzonych z grupą kontrolną przyjmującą aktywny komparator, 17 412 pacjentów z ChZS lub RZS leczonych było etorykoksylem (60 mg lub 90 mg) przez okres wynoszący średnio około 18 miesięcy. Dane z tego programu dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono w punkcie 5.1.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu lub w badaniach programu MEDAL lub w badaniach klinicznych, wśród pacjentów z ChZS, RZS, przewlekłym bólem okolicy lędźwiowo-krzyżowej lub zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa leczonych etorykoksylem w dawce 30 mg, 60 mg lub 90 mg, przez okres do 12 tygodni, odnotowano niżej wymienione działania niepożądane, występujące częściej niż w przypadku placebo:

[Bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $\leq 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $\leq 1/1000$), bardzo rzadko ($\leq 1/10\ 000$), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)]

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:

Niezbyt często: zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit, infekcje górnych dróg oddechowych, infekcje układu moczowego.

Zaburzenia układu immunologicznego:

Bardzo rzadko: reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy, reakcje anafilaktyczne lub anafilaktoidalne w tym wstrząs.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Często: obrzęki, zatrzymanie płynów.

Niezbyt często: zwiększony lub zmniejszony apetyt, zwiększenie masy ciała.

Zaburzenia psychiczne:

Niezbyt często: lęk, depresja, zmniejszona sprawność umysłowa.

Bardzo rzadko: dezorientacja, omamy.

Zaburzenia układu nerwowego:

Często: zawroty głowy, ból głowy.

Niezbyt często: zaburzenia smaku, bezsenność, parestezje lub niedoczulica, senność.

Zaburzenia oka:

Niezbyt często: niewyraźne widzenie, zapalenie spojówek.

Zaburzenia ucha i błędnika:

Niezbyt często: szumy uszne, zawroty głowy.

Zaburzenia serca:

Często: kołatanie serca

Niezbyt często: migotanie przedsionków, zastoinowa niewydolność serca, nieswoiste zmiany w zapisie EKG, zawał mięśnia sercowego*.

Zaburzenia naczyniowe:

Często: nadciśnienie tętnicze

Niezbyt często: uderzenia gorąca, incydenty w obrębie naczyń mózgowych*, przemijający napad niedokrwieny.

Bardzo rzadko: przełom nadciśnieniowy.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Niezbyt często: kaszel, duszność, krwawienie z nosa.

Bardzo rzadko: skurcz oskrzeli.

Zaburzenia żołądka i jelit:

Często: zaburzenia w obrębie układu pokarmowego (np. ból brzucha, wzdęcia z oddawaniem gazów, zgaga), biegunka, niestrawność, dyskomfort w nadbrzuszu, nudności.

Niezbyt często: wzdęcia, kwaśne odbijanie, zmiana pracy jelit, zaparcia, suchość błony śluzowej jamy ustnej, owrzodzenie żołądka i (lub) dwunastnicy, zespół jelita drażliwego, zapalenie przełyku, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej, wymioty, zapalenie błony śluzowej żołądka.

Bardzo rzadko: choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy w tym perforacje i krwawienia z przewodu pokarmowego (głównie u osób w podeszłym wieku).

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Bardzo rzadko: zapalenie wątroby.

* Na podstawie analiz opartych na długotrwałych badaniach klinicznych z aktywną grupą kontrolną i kontrolowanych placebo wykazano, że selektywne inhibitory COX-2 były związane ze zwiększonym ryzykiem ciężkich zakrzepowych zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym zawału mięśnia sercowego i udaru mózgu. Na podstawie istniejących danych jest mało prawdopodobne, aby całkowite zwiększenie ryzyka takich zdarzeń przekroczyło 1 % rocznie (niezbyt często).

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Często: wybroczyny.

Niezbyt często: obrzęk twarzy, świąd, wysypka.

Bardzo rzadko: pokrzywka, zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości:

Niezbyt często: kurcze mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe lub sztywność.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

Niezbyt często: białkomocz.

Bardzo rzadko: zaburzenia czynności nerek, w tym niewydolność nerek, zazwyczaj przemijające po odstawieniu produktu leczniczego (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Często: osłabienie, zmęczenie, objawy grypopodobne.

Niezbyt często: ból w klatce piersiowej.

Badania diagnostyczne:

Często: zwiększenie aktywności ALAT, zwiększenie aktywności AspAT.

Niezbyt często: zwiększenie stężenia azotu mocznikowego w surowicy krwi, zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej, obniżenie hematokrytu, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, hiperkaliemia, zmniejszenie liczby leukocytów, zmniejszenie liczby płytek, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, zwiększenie stężenia kwasu moczowego.

Rzadko: zmniejszenie stężenia sodu w surowicy krwi.

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; uszkodzenie wątroby, w tym niewydolność wątroby, żółtaczka i zapalenie trzustki.

4.9 Przedawkowanie

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).

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: leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne, niesteroidowe, koksyby, kod ATC: M01AH05

Mechanizm działania

Etorykoksyb jest doustnym, wybiórczym w zakresie dawek klinicznych, inhibitorem

cyklooksygenazy-2 (COX-2).

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

U pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów (ChZS) etorykoksylb 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 etorykoksylbem 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, etorykoksylb 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 etorykoksylbu w dawce 30 mg, w leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawów rąk.

U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) etorykoksylb w dawce 90 mg, jeden raz na dobę powodował znamienne poprawę w zmniejszaniu bólu, stanu zapalnego i poprawę zdolności do poruszania się. Korzystny efekt działania preparatu utrzymywał się podczas całego okresu leczenia, t.j. przez 12 tygodni.

U pacjentów, u których występują okresy zaostrzenia stanu zapalnego stawów w przebiegu dny moczanowej etorykoksylb 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 etorykoksylb 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 etorykoksylbu zaobserwowano już w drugim dniu po rozpoczęciu leczenia i utrzymywała się ona przez cały 52-tygodniowy czas leczenia.

Przeprowadzone badania kliniczne w celu ustalenia początku działania produktu leczniczego wykazały, że etorykoksylb działa przeciwbólowo już po 24 minutach od przyjęcia.

Bezpieczeństwo

Wielonarodowościowy długotrwały program dotyczący zastosowania etorykoksylbu 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 etorykoksyb w dawce 60 mg (ChZS) lub 90 mg (ChZS oraz RZS) albo diklofenak w dawce 150 mg na dobę przez okres trwający średnio 20,3 miesiąca (maksymalnie 42,3 miesiąca, mediana 21,3 miesiąca). W badaniu 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 etorykoksyb w dawce 90 mg na dobę (dawka przekraczająca 1,5 razy dawkę zalecaną do stosowania w ChZS) lub diklofenak w dawce 150 mg na dobę przez okres 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 etorykoksyb w dawce 90 mg na dobę lub diklofenak w dawce 150 mg na dobę przez okres wynoszący średnio 19,2 miesiąca (maksymalnie 33,1 miesiąca, mediana 24 miesiące).

W 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 etorykoksyb 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 1: Częstości występowania potwierdzonych zakrzepowych zdarzeń sercowo-naczyniowych (łącznie dane z programu MEDAL)			
	Etorykoksyb (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 etorykoksyb w dawce 60 mg i w grupie leczonej diklofenakiem w dawce 150 mg, lecz

większa w grupie otrzymującej etorykoksyb w dawce 90 mg w porównaniu z grupą leczoną diklofenakiem w dawce 150 mg (statystycznie istotna dla etorykoksytu 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 etorykoksytu w dawce 90 mg lecz nie istotna statystycznie dla etorykoksytu 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 etorykoksytu (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 etorykoksytu oraz 4,96 dla diklofenaku w badaniu MEDAL; 9,12 dla etorykoksytu oraz 12,28 dla diklofenaku w badaniu EDGE i 3,71 dla etorykoksytu 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 etorykoksytu 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 etorykoksytu 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 etorykoksytu 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 naprokselem 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 etorykoksyb, 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 $C_{\max} = 3,6 \mu\text{g/ml}$) w osoczu stwierdzono po około 1 godzinie ($T_{\max}$). Średnia geometryczna pola pod krzywą ($\text{AUC}_{0-24\text{godz.}}$) wynosiła $37,8 \mu\text{g}\cdot\text{godz.}/\text{ml}$. W zakresie dawek klinicznych etorykoksylb wykazuje farmakokinetykę liniową.

Podawanie produktu leczniczego z posiłkiem (posiłek bogatotłuszczowy) nie miało wpływu na wydłużenie czasu wchłaniania etorykoksylbu 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 etorykoksylb był podawany niezależnie od posiłków.

Dystrybucja

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

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

Metabolizm

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

U ludzi zidentyfikowano pięć metabolitów. Głównym metabolitem jest pochodna etorykoksylbu: 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.

Wydalenie

Po dożylnym podaniu ochotnikom 25 mg znakowanego promieniotwórczo etorykoksylbu, 70 % aktywności promieniotwórczej wykrywano w moczu, a 20 % w kale, głównie jako metabolity. Mniej niż 2 % preparatu wykrywano w postaci niezmienionej.

Eliminacja etorykoksylbu następuje prawie wyłącznie w wyniku przemian metabolicznych, a następnie wydalania nerkowego. Stężenia etorykoksylbu w stanie stacjonarnym osiągane 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.

Farmakokinetyka produktu leczniczego u różnych pacjentów

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

Płeć: farmakokinetyka etorykoksylbu u mężczyzn i kobiet jest porównywalna.

Niewydolność wątroby: pacjenci z łagodną niewydolnością wątroby (5-6 punktów wg skali Child i Pugh), otrzymujący etorykoksylb 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 i Pugh) otrzymujący etorykoksylb w dawce 60 mg **co drugi dzień** mieli zbliżone średnie AUC do osób zdrowych, otrzymujących etorykoksylb w dawce 60 mg, jeden raz na dobę; nie przeprowadzono badań z zastosowaniem etorykoksylbu 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 i Pugh). (Patrz punkty 4.2 oraz 4.3)

Niewydolność 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 oraz 4.4)

Dzieci: 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 badaniu dotyczącym toksyczności etorykoksyl 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, etorykoksyl 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 nie związanych 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 oraz 4.6).

Etorykoksyl 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 etorykoksyl.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Wapnia wodorofosforan (bezwodny)

Kroskarmeloza sodowa

Magnezu stearynian

Celuloza mikrokrystaliczna.

Warstwa powlekająca tabletkę:

Wosk Carnauba

Laktoza jednowodna

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E171)

Triacetyna.

Tabletki 30 mg, 60 mg i 120 mg zawierają również indygotynę (E132) oraz żelaza tlenek żółty (E172).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Butelki: przechowywać pojemnik szczelnie zamknięty, w celu ochrony przed wilgocią.

Blistry: przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

30 mg

Blistry aluminium/aluminium w opakowaniach zawierających 7 i 28 tabletek.

60 mg, 90 mg oraz 120 mg

Blistry aluminium/aluminium w opakowaniach zawierających 2, 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 98 lub 100 tabletek.

Blistry aluminium/aluminium (opakowania jednostkowe) w opakowaniach po 50 lub 100 tabletek.

Białe, okrągłe butelki HDPE z białym, polipropylenowym zamknięciem zawierające 30 tabletek oraz dwa 1-gramowe wysuszające pojemniki lub 90 tabletek oraz jeden 1-gramowy wysuszający pojemnik.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

{Nazwa i adres}

{tel}

{faks}

{e-mail}

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

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

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

<ARCOXIA (patrz Aneks I)> 30 mg tabletki powlekane
<ARCOXIA (patrz Aneks I)> 60 mg tabletki powlekane
<ARCOXIA (patrz Aneks I)> 90 mg tabletki powlekane
<ARCOXIA (patrz Aneks I)> 120 mg tabletki powlekane
[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczelbu krajowym]

Etorykoksyb

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Laktoza (dodatkowe informacje, patrz ulotka).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30mg

7 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych

60 mg - 90 mg - 120mg

2 tabletki powlekane
5 tabletek powlekanych
7 tabletek powlekanych
10 tabletek powlekanych
14 tabletek powlekanych
20 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
30 tabletek powlekanych
50 tabletek powlekanych
84 tabletki powlekane
98 tabletek powlekanych
100 tabletek powlekanych
50 tabletek powlekanych (opakowanie jednostkowe)
100 tabletek powlekanych (opakowanie jednostkowe)
30 tabletek powlekanych (butelki HDPE)
90 tabletek powlekanych (butelki HDPE)

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**Butelki**

Przechowywać pojemnik szczelnie zamknięty w celu ochrony przed wilgocią.

Blistry

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

{Nazwa i adres}

{tel}

{faks}

{e-mail}

12. NUMER(NUMERY) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

<ARCOXIA (patrz Aneks I)> 30 mg tabletki powlekane
<ARCOXIA (patrz Aneks I)> 60 mg tabletki powlekane
<ARCOXIA (patrz Aneks I)> 90 mg tabletki powlekane
<ARCOXIA (patrz Aneks I)> 120 mg tabletki powlekane
[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

Etorykoksyb

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

MSD

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

4. NUMER SERII

Nr serii:

5. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

BUTELKA HDPE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

<ARCOXIA (patrz Aneks I)> 30 mg tabletki powlekane
<ARCOXIA (patrz Aneks I)> 60 mg tabletki powlekane
<ARCOXIA (patrz Aneks I)> 90 mg tabletki powlekane
<ARCOXIA (patrz Aneks I)> 120 mg tabletki powlekane
[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczelku krajowym]

Etorykoksyb

2. SPOSÓB PODAWANIA

Podanie doustne.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

4. NUMER SERII

Nr serii:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

30 tabletek powlekanych (butelki HDPE)

90 tabletek powlekanych (butelki HDPE)

6. INNE

ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UZYTKOWNIKA

<ARCOXIA> 30 mg tabletki powlekane
<ARCOXIA> 60 mg tabletki powlekane
<ARCOXIA> 90 mg tabletki powlekane
<ARCOXIA> 120 mg tabletki powlekane

[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

Etorykoksylb

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek <ARCOXIA> i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku <ARCOXIA>
3. Jak stosować lek <ARCOXIA>
4. Możliwe działania niepożądane
5. Przechowywanie leku <ARCOXIA>
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK <ARCOXIA> I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

- <ARCOXIA> jest lekiem należącym do grupy wybiórczych inhibitorów cyklooksygenazy 2 (COX-2). Należy do grupy leków zwanych niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ).
- <ARCOXIA> pomaga zmniejszyć dolegliwości bólowe oraz obrzęki (stany zapalne) stawów i mięśni u osób z chorobą zwyrodnieniową stawów (ChZS), reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS), zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa oraz, z dną moczanową.

Co to jest choroba zwyrodnieniowa stawów?

Choroba zwyrodnieniowa stawów jest schorzeniem obejmującym stawy. Powstaje na skutek stopniowego rozkładu chrząstki wyściełającej zakończenia kości. Wywołuje to obrzęki (stan zapalny), ból, wrażliwość na dotyk, sztywność i niesprawność.

Co to jest reumatoidalne zapalenie stawów?

Reumatoidalne zapalenie stawów jest długo utrzymującą się chorobą zapalną stawów. Wywołuje ból, sztywność, obrzęki oraz zwiększa utratę zakresu ruchów w stawach które obejmuje. Wywołuje również stany zapalne w innych częściach ciała.

Co to jest dna moczanowa?

Dna moczanowa jest chorobą objawiającą się nagłymi, powracającymi atakami bardzo bolesnego zapalenia oraz zaczerwienienia stawów. Choroba ta jest spowodowana przez odkładanie się złogów krystalicznych w stawie.

Co to jest zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa?

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa jest zapalną chorobą kręgosłupa i dużych stawów.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU <ARCOXIA>

Kiedy nie stosować leku <ARCOXIA>:

- jeśli u pacjenta występuje nadwrażliwość na etorykoksyb lub którykolwiek składnik leku <ARCOXIA> (patrz Inne informacje, punkt 6)
- jeśli u pacjenta występuje nadwrażliwość na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym aspirynę oraz wybiórcze inhibitory cyklooksygenazy 2 (COX-2) (patrz Możliwe działania niepożądane, punkt 4)
- jeśli u pacjenta występuje czynna choroba wrzodowa lub krwawienie z żołądka, lub jelit
- jeśli u pacjenta występuje ciężka niewydolność wątroby
- jeśli u pacjenta występuje ciężka niewydolność nerek
- u kobiet w okresie ciąży lub u kobiet, które mogą być w ciąży, lub karmiących piersią (patrz Ciąża i karmienie piersią)
- u osób w wieku poniżej 16 lat
- jeśli u pacjenta występuje zapalenie błony śluzowej jelit, takie jak choroba Crohna, zapalenie okrężnicy wrzodziejące lub zapalenie okrężnicy
- jeśli u pacjenta kiedykolwiek lekarz zdiagnozował zaburzenia serca, w tym niewydolność serca (umiarkowanego lub ciężkiego typu), dusznicę bolesną (ból w klatce piersiowej) lub jeśli wystąpił zawał serca, jeśli przeprowadzono zabieg wszczepienia bajpasów, wystąpiła choroba naczyń obwodowych (słabe krążenie w nogach lub stopach z powodu zwężonych lub zablokowanych naczyń) lub jakiegokolwiek rodzaju udar (w tym mini udar, przejściowy niedokrwienny udar TIA). Etorykoksyb może zwiększać lekko ryzyko zawału serca oraz udaru i dlatego nie powinien być stosowany u osób, u których wystąpiły zaburzenia serca lub udar
- jeśli u pacjenta występuje wysokie ciśnienie krwi, które nie zostało poddane leczeniu (w razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki z prośbą o skontrolowanie ciśnienia tętniczego).

W przypadku występowania powyższych sytuacji, przed zastosowaniem tabletek, należy skonsultować się z lekarzem.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek <ARCOXIA>:

<ARCOXIA> może nie być właściwym lekiem lub stosowanie jej może wiązać się z koniecznością stałej kontroli lekarskiej, gdy podczas jej stosowania występuje którakolwiek sytuacja z poniżej wymienionych:

- jeśli u pacjenta w przeszłości występowało krwawienie z żołądka lub choroba wrzodowa żołądka;
- jeśli pacjent jest odwodniony np. na skutek przedłużających się nawracających wymiotów lub biegunki;
- jeśli u pacjenta występują obrzęki z powodu zatrzymania płynów w organizmie;
- jeśli u pacjenta w przeszłości występowała niewydolność serca, zawał serca lub inna choroba serca;
- jeśli u pacjenta w przeszłości wystąpił udar lub mini udar;
- jeśli u pacjenta w przeszłości występowało nadciśnienie tętnicze. <ARCOXIA> może zwiększać ciśnienie tętnicze krwi u niektórych osób, zwłaszcza po zastosowaniu dużych dawek leku, dlatego od czasu do czasu lekarz będzie kontrolować ciśnienie tętnicze krwi;
- jeśli u pacjenta w przeszłości występowała choroba wątroby lub nerek;
- jeśli pacjent jest obecnie leczony z powodu zakażenia. Lek <ARCOXIA> może maskować gorączkę, która jest objawem zakażenia;
- w przypadku kobiet planujących ciążę;
- w przypadku osób w podeszłym wieku (tj. powyżej 65 lat);
- w przypadku osób chorych na cukrzycę, ze zwiększonym stężeniem cholesterolu lub osób palących. U tych osób istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia choroby serca.

W razie braku pewności, czy występuje którakolwiek z wyżej wymienionych sytuacji, **należy skonsultować się z lekarzem przed zastosowaniem leku <ARCOXIA>**, w celu wyjaśnienia czy lek może być zastosowany.

Lek <ARCOXIA> jest równie skuteczny zarówno u osób w podeszłym wieku, jak i u młodszych, dorosłych pacjentów. W przypadku pacjentów w podeszłym wieku (tj. powyżej 65 lat) lekarz może zdecydować o częstszych wizytach kontrolnych. Nie jest konieczne dostosowywanie dawkowania u osób w podeszłym wieku.

Stosowanie leku <ARCOXIA> z innymi lekami

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

W przypadku stosowania jednego z niżej wymienionych leków lekarz może zdecydować o potrzebie monitorowania pacjenta, w celu upewnienia się, że leczenie przebiega prawidłowo od rozpoczęcia stosowania leku <ARCOXIA>:

- leki rozrzedzające krew (leki przeciwzakrzepowe), takie jak warfaryna;
- ryfampicyna (antybiotyk);
- metotreksat (lek hamujący czynność układu immunologicznego, często stosowany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów);
- leki pomagające kontrolować nadciśnienie tętnicze i niewydolność serca, nazywane inhibitorami ACE i blokerami receptora angiotensyny, na przykład enalapryl i ramipryl oraz losartan i walsartan;
- lit (lek stosowany w leczeniu niektórych rodzajów depresji);
- leki moczopędne;
- cyklosporyna lub takrolimus (leki hamujące czynność układu immunologicznego);
- digoksyne (lek stosowany w niewydolności serca i zaburzeniach rytmu serca);
- minoksydyn (lek stosowany w leczeniu nadciśnienia tętniczego);
- salbutamol w postaci tabletek lub roztworu doustnego (lek stosowany w astmie);
- doustne środki antykoncepcyjne;
- hormonalna terapia zastępcza;
- aspiryna, ryzyko powstania wrzodów żołądka jest większe gdy stosuje się lek <ARCOXIA> jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym;
 - lek <ARCOXIA> może być przyjmowany jednocześnie z małą dawką aspiryny. Jeśli obecnie trwa leczenie małymi dawkami aspiryny w celu zapobiegania zawałowi serca lub udarowi, nie należy przerywać stosowania aspiryny bez konsultacji z lekarzem;
 - nie należy stosować dużych dawek kwasu acetylosalicylowego lub innych leków przeciwzapalnych podczas stosowania leku <ARCOXIA>;

Ciąża i karmienie piersią

Leku <ARCOXIA> nie wolno stosować u kobiet w okresie ciąży. Kobieta w ciąży lub kobieta, która może być w ciąży lub planująca ciążę nie powinna stosować tego leku. W przypadku zajścia w ciążę należy odstawić lek i skontaktować się z lekarzem. W przypadku wątpliwości lub potrzeby uzyskania dodatkowych informacji należy skontaktować się z lekarzem.

Nie wiadomo, czy lek <ARCOXIA> wydzielany jest z mlekiem kobiet karmiących piersią. W przypadku karmienia piersią lub planowania karmienia piersią należy skonsultować się z lekarzem przed zastosowaniem leku <ARCOXIA>. W przypadku przyjmowania leku <ARCOXIA> nie wolno karmić piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

U niektórych pacjentów stosujących lek <ARCOXIA> odnotowano występowanie zawrotów głowy i senność.

Nie prowadzić pojazdów mechanicznych, jeśli występują zawroty głowy i senność.

Nie obsługiwać żadnych urządzeń mechanicznych ani nie posługiwać się narzędziami, jeśli występują zawroty głowy i senność.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku <ARCOXIA>

Lek <ARCOXIA> zawiera laktozę. Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, należy skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem tego leku.

3. JAK STOSOWAĆ LEK <ARCOXIA>

Lek <ARCOXIA> należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Leku <ARCOXIA> nie należy stosować u dzieci i młodzieży poniżej 16 lat.

Lek <ARCOXIA> stosuje się doustnie, jeden raz na dobę. Lek <ARCOXIA> można przyjmować z posiłkami lub niezależnie od posiłków.

Nie należy przyjmować większych dawek, niż zalecane dla poszczególnych schorzeń. Co pewien czas należy skonsultować się z lekarzem w celu kontroli leczenia. Ważne jest, aby stosować możliwie najmniejszą skuteczną dawkę działającą przeciwbólowo i nie należy stosować leku <ARCOXIA> dłużej niż jest to konieczne. Istnieje zwiększone ryzyko występowania zawałów serca i udarów po przedłużającym się stosowaniu leku, szczególnie w dużych dawkach.

Choroba zwyrodnieniowa stawów

Zalecana dawka wynosi 30 mg, jeden raz na dobę, zwiększona maksymalnie do 60 mg, jeden raz na dobę, w razie potrzeby.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Zalecana dawka wynosi 90 mg, jeden raz na dobę.

Dna moczanowa

Zalecana dawka wynosi 120 mg, jeden raz na dobę; należy ją stosować jedynie w okresie występowania ostrego bólu, maksymalnie przez 8 dni.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa.

Zalecana dawka wynosi 90 mg, jeden raz na dobę.

Osoby mające problemy z wątrobą

- U pacjentów z łagodną niewydolnością wątroby nie należy stosować dawki większej niż 60 mg, jeden raz na dobę.
- U pacjentów z **umiarkowaną** niewydolnością wątroby nie należy przekraczać dawki 60 mg, **co drugi dzień** lub dawki 30 mg, jeden raz na dobę.

Zażywanie większej niż zalecana dawki leku <ARCOXIA>

Nigdy nie należy przyjmować więcej tabletek, niż zalecił lekarz. W razie przyjęcia zbyt dużej ilości tabletek leku <ARCOXIA>, należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc medyczną.

Pominięcie zażycia leku <ARCOXIA>

Lek <ARCOXIA> należy przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie pominięcia dawki, następnego dnia należy powrócić do zwykle stosowanego schematu dawkowania. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, <ARCOXIA> może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeśli pojawi się którykolwiek z następujących objawów, należy odstawić lek <ARCOXIA> i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem:

- skrócenie oddechu, ból w klatce piersiowej lub pojawienie się obrzęków wokół kostek, lub zwiększenie się już istniejących
- zażółcenie skóry i oczu (żółtaczką) - są to objawy nieprawidłowej czynności wątroby
- ciężki lub nieprzerwany ból żołądka, lub pojawienie się czarnego zabarwienia stolca
- reakcje nadwrażliwości, które mogą objawić się jako problemy skórne takie jak owrzodzenia, pęcherzyki lub obrzęk twarzy, warg, języka, lub gardła który może powodować trudności w oddychaniu

Następujące działania niepożądane mogą pojawić się podczas leczenia lekiem <ARCOXIA>:

Często (występujące u więcej niż 1 na 100 i u mniej niż 1 na 10 osób)

Oslabienie i zmęczenie, zawroty głowy, ból głowy, objawy grypopodobne, biegunka, gazy, nudności, niestrawność (dyspepsja), ból żołądka lub dyskomfort, zgaga, zmiany w wynikach badań krwi związanych z wątrobą, obrzmienie kończyn dolnych i (lub) stóp z powodu zatrzymania płynów (obrzęk), zwiększone ciśnienie krwi, kołatanie serca, siniaki.

Niezbędnie często (występujące u więcej niż 1 na 1000 i u mniej niż 1 na 100 osób)

Wzdęcia, ból w klatce piersiowej, niewydolność serca, zawał serca, udar, mini udar (przejściowy udar niedokrwieny), zaburzenia rytmu serca (migotanie przedsionków), zakażenie górnych dróg oddechowych, duże stężenie potasu we krwi, zmiany w wynikach badań krwi lub moczu związane z nerkami, zmiana charakteru wypróżnień w tym zaparcia, suchość błony śluzowej jamy ustnej, owrzodzenia jamy ustnej, zaburzenia smaku, zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit, nieżyt żołądka, choroba wrzodowa żołądka, nudności (wymioty), zespół jelita drażliwego, zapalenie przełyku, niewyraźne widzenie, podrażnienie oczu i zaczerwienienie, krwawienie z nosa, szumy uszne, zawroty głowy, zwiększony lub zmniejszony apetyt, zwiększenie masy ciała, kurcze mięśni, ból lub sztywność mięśni, bezsenność, senność, drętwienie lub mrowienie, lęk, depresja, zmniejszona sprawność umysłowa, bezdech, kaszel, obrzęk twarzy, uderzenia gorąca, wysypka lub świąd, zakażenie dróg moczowych.

Rzadko (występujące u więcej niż 1 na 10 000 i u mniej niż 1 na 1000 osób)

Małe stężenie sodu we krwi.

Bardzo rzadko (występujące u mniej niż 1 na 10 000 osób)

Reakcje alergiczne (które mogą być na tyle poważne aby wymagały natychmiastowej interwencji medycznej), w tym pokrzywka, obrzęk twarzy, warg, języka i (lub) gardła, który może powodować trudności w oddychaniu lub przełykaniu, skurcz oskrzeli (sapanie lub skrócenie oddechu), ciężkie reakcje skórne, zapalenie błony śluzowej żołądka lub wrzody żołądka, które mogą być ciężkie i doprowadzić do krwawienia, zaburzenia czynności wątroby, ciężkie zaburzenia czynności nerek, poważne zwiększenie ciśnienia krwi, dezorientacja, widzenie, odczuwanie lub słyszenie czegoś, co nie istnieje (omamy).

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. PRZECHOWYWANIE LEKU <ARCOXIA>

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku <ARCOXIA> po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Butelki: przechowywać pojemnik szczelnie zamknięty, w celu ochrony przed wilgocią.

Blistry: przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w celu ochrony przed wilgocią.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek <ARCOXIA>

- Substancją czynną leku jest etorykoksyb. Każda tabletka powlekana zawiera 30 mg, 60 mg, 90 mg lub 120 mg etorykoksybu.
- Inne składniki leku to:
Rdzeń tabletki: wapnia wodorofosforan (bezwodny), kroscarmeloza sodowa, magnezu stearynian, celuloza mikrokrystaliczna.
Warstwa powlekająca tabletkę: воск Carnauba, laktoza jednowodna, hypromeloza, tytanu dwutlenek (E171), triacetyna. Tabletki w dawce 30 mg, 60 mg i 120 mg zawierają także żelaza żółty tlenek (E172, barwnik) oraz lak indygotyny (E132, barwnik).

Jak wygląda lek <ARCOXIA> i co zawiera opakowanie

Lek <ARCOXIA> dostępny jest w czterech dawkach:

30 mg niebiesko-zielone tabletki powlekane, o kształcie przypominającym przekrój jabłka, dwuwypukłe, oznaczone 'ACX 30' po jednej stronie i '101' po drugiej stronie.

60 mg ciemnozielone tabletki powlekane, o kształcie przypominającym przekrój jabłka, dwuwypukłe, oznaczone 'ARCOXIA 60' po jednej stronie i '200' po drugiej stronie.

90 mg białe tabletki powlekane, o kształcie przypominającym przekrój jabłka, dwuwypukłe, oznaczone 'ARCOXIA 90' po jednej stronie i '202' po drugiej stronie.

120 mg jasnozielone tabletki powlekane, o kształcie przypominającym przekrój jabłka, dwuwypukłe, oznaczone 'ARCOXIA 120' po jednej stronie i '204' po drugiej stronie.

Wielkość opakowań:

30 mg:

Opakowania po 7 i 28 tabletek w blistrach.

60 mg, 90 mg, 120 mg:

Opakowania po 2, 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 98 lub 100 tabletek w bistrach; lub 30 oraz 90 tabletek w butelkach.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

{Nazwa i adres}

{tel}

{faks}

{e-mail}

Ten produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu w krajach członkowskich Europejskiego Obszaru Gospodarczego pod następującymi nazwami:

Austria	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg-Filmdabletten
Belgia	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg, comprimés pelliculés
Bułgaria	ARCOXIA
Republika Czeska	ARCOXIA 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg
Cypr	Arcoxia 30, 60, 90, 120 mg
Dania	Arcoxia
Estonia	Arcoxia
Finlandia	Arcoxia 30, 60, 90 ja 120 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Francja	Arcoxia 30 mg, comprimé pelliculé
Niemcy	ARCOXIA 30/60/90/120 mg Filmdabletten
Grecja	ARCOXIA 30mg, 60mg, 90mg, 120mg film-coated tablets
Węgry	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg filmdabletta
Islandia	Arcoxia
Irlandia	Arcoxia 30, 60, 90 or 120 mg film-coated tablets
Włochy	Arcoxia 30, 60, 90, 120 mg compresse rivestite con film
Łotwa	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg un 120 mg apvalkotās tableti
Litwa	Arcoxia 30, 60, 90, 120 mg plėvele dengtos tabletės
Luksemburg	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg, comprimés pelliculés
Malta	ARCOXIA 30, 60, 90 or 120 mg film-coated tablets
Holandia	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg
Norwegia	Arcoxia
Polska	ARCOXIA 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg tabletki powlekane
Portugalia	ARCOXIA 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg comprimidos revestidos por película
Rumunia	ARCOXIA 60 mg, 90 mg, 120 mg, comprimate filmate
Słowacja	ARCOXIA 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg
Słowenia	Arcoxia 30/60/90/120 mg filmsko obložene tablete
Hiszpania	Arcoxia 30, 60, 90 y 120 mg comprimidos recubiertos con película
Szwecja	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg och 120 mg filmdragerade tabletter
Wielka Brytania	ARCOXIA 30, 60, 90 or 120 mg film-coated tablets

Data zatwierdzenia ulotki: {MM/RRRR}

ANEKS IV

WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Właściwe organy krajowe zapewnią, by podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu spełniły następujące warunki:

- pismo informacyjne skierowane do pracowników służby zdrowia należy przesłać wszystkim osobom, które zgodnie z obowiązującymi w danym kraju przepisami mogą przepisywać etorykoksyb. W piśmie tym, zgodnym z wersją zaakceptowaną przez CHMP, powinny znaleźć się informacje dotyczące zagrożeń w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego i nerek związanych ze stosowaniem preparatu Arcoxia.