

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ARCOXIA® 30 mg potahované tablety
ARCOXIA 60 mg potahované tablety
ARCOXIA 90 mg potahované tablety
ARCOXIA 120 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 30, 60, 90 nebo 120 mg etoricoxibum.

Pomocné látky:

30 mg: laktosa 1,4 mg
60 mg: laktosa 2,8 mg
90 mg: laktosa 4,2 mg
120 mg: laktosa 5,6 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

30 mg tablety: modrozelené bikonvexní potahované tablety ve tvaru jablka, z jedné strany vyraženo "101" a z druhé strany "ACX 30".

60 mg tablety: tmavě zelené bikonvexní potahované tablety ve tvaru jablka, z jedné strany vyraženo "200" a z druhé strany "ARCOXIA 60".

90 mg tablety: bílé bikonvexní potahované tablety ve tvaru jablka, z jedné strany vyraženo "202" a z druhé strany "ARCOXIA 90".

120 mg tablety: světle zelené bikonvexní potahované tablety ve tvaru jablka, z jedné strany vyraženo "204" a z druhé strany "ARCOXIA 120".

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Ke zmírnění příznaků osteoartrózy (OA), revmatoidní artritidy (RA), ankylozující spondylitidy a bolesti a příznaků zánětu spojeného s akutní dnovou artritidou.

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

® Registrovaná ochranná známka Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.

4.2 Dávkování a způsob podání

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

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

Osteoartróza

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

Revmatoidní artritida

Doporučená dávka je 90 mg jednou denně.

Akutní dnavá artritida

Doporučená dávka je 120 mg jednou denně. Etorikoxib 120 mg se může užívat pouze po dobu akutních příznaků. Při klinických studiích se podával etorikoxib k léčbě akutní dnavé artritidy po dobu 8 dnů.

Ankylozující spondylitida

Doporučená dávka je 90 mg jednou denně.

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

Dávka pro OA nemá překročit 60 mg denně.

Dávka pro RA a ankylozující spondylitidu nemá překročit 90 mg denně.

Dávka pro akutní dnu nemá překročit 120 mg denně, s omezením na maximální délku léčby 8 dnů.

Starší jedinci

U starších pacientů není nutno dávkování nijak upravovat. Stejně jako u jiných léčivých přípravků by měla být starším pacientům věnována pozornost (viz bod 4.4).

Jaterní insuficience

Bez ohledu na indikaci se: u pacientů s mírnou dysfunkcí jater (Child-Pughovo skóre 5–6) nesmí překročit dávka 60 mg jednou denně. U pacientů se středně těžkou dysfunkcí jater (Child-Pughovo skóre 7–9) se bez ohledu na indikaci nesmí překročit dávka 60 mg **každý druhý den**; podávání 30 mg jednou denně může být také zváženo.

Klinické zkušenosti jsou omezeny zejména u pacientů se středně těžkou dysfunkcí jater, a doporučuje se opatrnost. Neexistují žádné klinické zkušenosti s podáváním přípravku pacientům s těžkou dysfunkcí jater (Child-Pughovo skóre ≥ 10), a proto je užívání přípravku ARCOXIA těmito pacienty kontraindikováno (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Renální insuficience

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

Dětsí pacienti

Etorikoxib se nesmí podávat dětem a dospívajícím do 16 let (viz bod 4.3).

4.3 Kontraindikace

Přecitlivělost vůči léčivé látce v anamnéze nebo na jakoukoli pomocnou látku přípravku (viz bod 6.1).

Aktivní peptický vřed nebo aktivní krvácení do gastrointestinálního (GI) traktu.

Pacienti, u nichž došlo po užití kyseliny acetylsalicylové nebo NSAID, včetně inhibitorů COX-2 (cyklooxygenázy-2), k rozvoji bronchospasmu, akutní rinitidy, nosních polypů, angioneurotického edému, kopřivky nebo k reakcím alergického typu.

Těhotenství a kojení (viz body 4.6 a 5.3).

Těžká dysfunkce jater (sérový albumin < 25 g/l nebo Child-Pughovo skóre \geq 10).

Zjištěná renální clearance < 30 ml/min.

Děti a dospívající do 16 let.

Zánětlivé onemocnění střev.

Pacienti s městnavým srdečním selháním (NYHA II–IV).

Pacienti s hypertenzí, jejichž krevní tlak je trvale zvýšen nad 140/90 mmHg a nebyl adekvátně upraven.

Pacienti s prokázanou ischemickou chorobou srdeční, onemocněním periferních arterií a/nebo cerebrovaskulárním onemocněním.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Gastrointestinální účinky

U pacientů léčených etorikoxibem se vyskytly komplikace v horních oddílech gastrointestinálního traktu [perforace, vředy nebo krvácení [perforation, ulceration or bleeding (PUB)], z nichž některé měly fatální následky.

Opatrnost se doporučuje při léčbě pacientů s nejvyšším rizikem vzniku gastrointestinálních komplikací v souvislosti s užíváním NSAID: jsou to starší osoby, pacienti užívající současně některý z NSAID nebo kyselinu acetylsalicylovou, nebo pacienti s gastrointestinálním onemocněním, jako je tvorba vředů nebo krvácení do gastrointestinálního traktu, v anamnéze.

Pokud se etorikoxib užívá současně s kyselinou acetylsalicylovou (i v nízkých dávkách), dále se zvyšuje riziko nežádoucích gastrointestinálních účinků (gastrointestinální ulcerace nebo jiné gastrointestinální komplikace). Významný rozdíl v bezpečnosti z hlediska účinků na GI trakt mezi selektivními inhibitory COX-2 + kyselina acetylsalicylová oproti NSAID + kyselina acetylsalicylová nebyl v dlouhodobých klinických studiích prokázán (viz bod 5.1).

Kardiovaskulární účinky

Klinické studie nasvědčují tomu, že skupina selektivních COX-2 inhibitorů může být spojována, v porovnání s placebem a některými NSAID, s rizikem trombotických příhod (především infarktu myokardu (MI) a cévní mozkové příhody). Protože se kardiovaskulární rizika etorikoxibu mohou zvyšovat s dávkou a délkou expozice, je nutno použít nejkratší možnou dobu léčby a nejnižší účinnou

denní dávku. Potřebu symptomatického mírnění bolesti u pacienta a reakci na léčbu je nutno pravidelně přehodnocovat, a to především u pacientů s osteoartritidou (viz body 4.2, 4.3, 4.8 a 5.1).

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

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

Renální účinky

Renální prostaglandiny mohou hrát kompenzační úlohu při zachování renální perfuze. Proto může za podmínek zhoršené renální perfuze způsobit podávání etorikoxibu snížení tvorby prostaglandinu a sekundárně průtoku krve ledvinami, a tím i zhoršení renálních funkcí. Nejvíce jsou tímto rizikem ohroženi pacienti s dřívějším významným zhoršením renálních funkcí, s nekompenzovaným srdečním selháním nebo cirhózou. U takových pacientů je třeba uvažovat o sledování renálních funkcí.

Zadržování tekutin, edém a hypertenze

Stejně jako u jiných léčivých přípravků, o nichž je známo, že blokují syntézu prostaglandinů, bylo také u pacientů užívajících etorikoxib pozorováno zadržování tekutin, edém a hypertenze. Všechny nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID) včetně etorikoxibu mohou být spojeny s novým rozvojem městnavého srdečního selhání nebo s opakujícím se městnavým srdečním selháním. Informace týkající se dávkování ve vztahu k odpovědi na etorikoxib viz bod 5.1. Opatrnosti je třeba u pacientů se srdečním selháním v anamnéze, dysfunkcí levé srdeční komory nebo hypertenzí, a u pacientů, kteří mají edém z jakéhokoli jiného důvodu ještě před podáváním etorikoxibu. Objeví-li se klinické důkazy zhoršení stavu těchto pacientů, je třeba přijmout vhodná opatření, včetně přerušení léčby etorikoxibem.

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

Účinky na játra

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

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

Celkové účinky

Pokud během léčby dojde u pacienta ke zhoršení kterékoliv z výše uvedených funkcí orgánových systémů, musejí být přijata náležitá opatření a mělo by se zvážit ukončení léčby etorikoxibem. Při podávání etorikoxibu starším osobám a pacientům s dysfunkcí ledvin, jater nebo srdce je nutné přiměřené lékařské sledování.

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

V souvislosti s užíváním NSAID a některých selektivních inhibitorů COX-2 byly během postmarketingového sledování popsány velmi vzácně závažné kožní reakce, některé z nich fatální, včetně exfoliativní dermatitidy, Stevensova-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy (viz bod 4.8). Nejvyššímu riziku těchto reakcí jsou pacienti vystaveni v časně fázi terapie a nástup těchto reakcí se objevil ve většině případů během prvního měsíce léčby. U nemocných léčených etorikoxibem byly hlášeny závažné reakce přecitlivělosti (jako např. anafylaxe a angioedém) (viz bod 4.8). Podávání některých selektivních COX-2 inhibitorů bylo spojováno se zvýšeným rizikem kožních reakcí u pacientů s jakoukoliv alergií na léky v anamnéze. Etorikoxib musí být vysazen při prvním výskytu kožní vyrážky, slizničních lézí nebo jakékoliv známce přecitlivělosti.

Etorikoxib může maskovat horečku a další známky zánětu.

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

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

Tablety přípravku ARCOXIA obsahují laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, Lappovým nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by neměli tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakodynamické interakce

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

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

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

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

Farmakokinetické interakce

Vliv etorikoxibu na farmakokinetiku jiných léků

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

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

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

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

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

Digoxin: Dávka 120 mg etorikoxibu jednou denně po dobu 10 dnů podávaná zdravým dobrovolníkům nezvyšovala ustálené (steady-state) hodnoty $AUC_{0-24\text{ hodin}}$ v plazmě nebo renální eliminaci digoxinu. Bylo zjištěno zvýšení hodnoty C_{max} digoxinu (přibližně o 33 %). Toto zvýšení není obvykle u většiny pacientů významné. Pacienti s vysokým rizikem toxicity digoxinu je však třeba při současném podávání etorikoxibu a digoxinu z tohoto hlediska sledovat.

Vliv etorikoxibu na léky metabolizované sulfotransferázami

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

Vliv etorikoxibu na léky metabolizované izoenzymy CYP

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

Účinky jiných léků na farmakokinetiku etorikoxibu

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

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

Rifampicin: Současné podávání etorikoxibu s rifampicinem, silně podporujícím CYP enzymy, vedlo k 65% snížení koncentrací etorikoxibu v plazmě. Tento vzájemný účinek může vést k obnovenému výskytu symptomů při současném podávání etorikoxibu s rifampicinem. I když tato informace může naznačovat zvýšení dávky, nebyly dávky etorikoxibu vyšší než dávky uváděné pro každou indikaci dosud studovány v kombinaci s rifampicinem, a proto se současné podávání obou léků nedoporučuje (viz bod 4.2).

Antacida: Antacida neovlivňují farmakokinetiku etorikoxibu v klinicky významné míře.

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství

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

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

Kojení

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Pacienti, u kterých se při užívání etorikoxibu objevuje závrať, vertigo nebo somnolence, by neměli řídit ani obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

V klinických studiích byla hodnocena bezpečnost užívání etorikoxibu na přibližně 7 152 osobách, včetně přibližně 4 614 pacientů s osteoartrózou, revmatoidní artritidou, chronickou bolestí v dolní části zad nebo ankylozující spondylitidou (přibližně 600 pacientů s osteoartrózou nebo revmatoidní artritidou se léčilo jeden rok nebo déle).

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

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

V programu zaměřeném na výsledné parametry kardiovaskulární bezpečnosti, který zpracovává data, shromážděná ze tří klinických studií s aktivní srovnávací látkou, bylo léčeno etorikoxibem 17 412 pacientů s OA nebo RA v průměrném trvání přibližně 18 měsíců. Údaje o bezpečnosti z tohoto programu jsou uvedeny v bodu 5.1.

Byly hlášeny následující nežádoucí účinky s vyšším výskytem než při užívání placeba v klinických studiích u pacientů s osteoartrózou, revmatoidní artritidou, chronickou bolestí v dolní části zad nebo ankylozující spondylitidou léčených etorikoxibem 30 mg, 60 mg nebo 90 mg po dobu až 12 týdnů, ve studiích programu MEDAL nebo po uvedení přípravku na trh:

[Velmi časté (≥ 1/10,) Časté (≥ 1/100 až < 1/10,) Méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100,) Vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), Velmi vzácné (< 1/10 000) , Není známo (z dostupných údajů nelze určit)]

Infekce a infestace:

Méně časté: gastroenteritida, infekce horních cest dýchacích, infekce močového systému

Poruchy krve a lymfatického systému:

Méně časté: anémie (primárně spojena gastrointestinálním krvácením), leukopénie, trombocytopenie

Poruchy imunitního systému:

Velmi vzácné: reakce přecitlivělosti, včetně angioedému, anafylaktické/anafylaktoidní reakce včetně šoku

Poruchy metabolismu a výživy:

Časté: edém/zadržování tekutin

Méně časté: zvýšení nebo snížení chuti k jídlu, přírůstek hmotnosti

Psychiatrické poruchy:

Méně časté: úzkost, deprese, snížení duševní čilosti

Velmi vzácné: zmatenost, halucinace

Poruchy nervového systému:

Časté: závrať, bolest hlavy

Méně časté: porucha chuti, nespavost, parestezie / hypestezie, ospalost

Poruchy oka:

Méně časté: rozmazané vidění, konjunktivitida

Poruchy ucha a labyrintu:

Méně časté: tinitus, vertigo

Srdeční poruchy:

Časté: palpitace

Méně časté: fibrilace síní, městnavé srdeční selhání, nespecifické změny EKG, angina pectoris, infarkt myokardu*

Není známo: tachykardie

Cévní poruchy:

Časté: hypertenze

Méně časté: zrudnutí, cerebrovaskulární příhoda*, transientní ischemická ataka.

Velmi vzácné: hypertenzní krize

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:

Méně časté: kašel, dyspnoe, epistaxe

Velmi vzácné: bronchospasmus

Gastrointestinální poruchy:

Časté: gastrointestinální poruchy (např. bolest břicha, flatulence, pálení žáhy), průjem, dyspepsie, epigastrické potíže, nauzea

Méně časté: břišní napětí, kyselý reflux, změna obvyklé činnosti střev, zácpa, sucho v ústech, gastroduodenální vřed, syndrom dráždivého střeva, zánět jícnu, vřed v ústech, zvracení, gastritida

Velmi vzácné: peptické vředy včetně gastrointestinální perforace a krvácení (hlavně u starších jedinců).

Není známo: pancreatitis

Poruchy jater a žlučových cest:

Časté: zvýšená hodnota ALT, zvýšená hodnota AST

Velmi vzácné: hepatitida

Není známo: žloutenka

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Časté: ekchymóza.

Méně časté: otok obličeje, svědění, vyrážka

Vzácné: erytém

Velmi vzácné: kopřivka, Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:

Méně časté: svalové křeče, muskuloskeletální bolest/ztuhlost

Poruchy ledvin a močových cest:

Méně časté: proteinurie, zvýšení sérového kreatininu

Velmi vzácné: renální insuficience včetně selhání ledvin, které je po vysazení léčby obvykle reverzibilní (viz bod 4.4)

* Na základě dlouhodobých kontrolovaných klinických studií s placebem nebo s jinou léčivou látkou byly selektivní inhibitory COX-2 dávány do souvislosti se zvýšením rizika závažných trombotických arteriálních příhod, včetně infarktu myokardu a cévní mozkové příhody. Na základě existujících údajů není pravděpodobné, že by zvýšení absolutního rizika těchto příhod bylo za rok vyšší než 1 % (méně časté).

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

Časté: tělesná slabost/únava, onemocnění podobné chřipce

Méně časté: bolest na hrudi

Vyšetření:

Méně časté: zvýšená hodnota močoviny v krvi, zvýšená hodnota kreatin-fosfokinázy, hyperkalémie, , zvýšená hodnota kyseliny močové

Vzácné: zvýšená hodnota sodíku v krvi

Následující závažné nežádoucí účinky byly zjištěny ve spojení s užíváním nesteroidních protizánětlivých léků a nelze je vyloučit ani u léčby etorikoxibem: nefrotoxicita včetně intersticiální nefritidy a nefrotického syndromu; hepatotoxicita včetně jaterního selhání.

4.9 Předávkování

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

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: nesteroidní protizánětlivé a antirevmatické přípravky, nesteroidní koxiby, ATC kód: M01 AH05

Mechanismus účinku

Etorikoxib je v rámci klinických dávek perorální selektivní inhibitor cyklooxygenázy-2 (COX-2).

V klinických farmakologických studiích vykazoval přípravek ARCOXIA při dávkách do 150 mg denně inhibici COX-2 v závislosti na užití dávce bez inhibice COX-1. Etorikoxib nebránil gastrické syntéze prostaglandinu a neměl vliv na funkci krevních destiček.

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

Účinnost

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

U pacientů s revmatoidní artritidou (RA) přineslo podávání 90 mg etorikoxibu jednou denně významné zlepšení bolesti, zánětu a mobility. Tyto příznivé účinky přetrvávaly po celou dobu 12-týdenní léčby.

U pacientů trpících záchvaty akutní dnavé artritidy přineslo podávání 120 mg etorikoxibu jednou denně po dobu osmi dnů úlevu od střední až extrémní bolesti kloubů a zánětu, srovnatelnou s účinky podávání 50 mg indomethacinu třikrát denně. Tlumení bolesti bylo pozorováno již čtyři hodiny po zahájení léčby.

U pacientů s ankylozující spondylitidou přineslo podávání 90 mg etorikoxibu jednou denně významné zlepšení spinální bolesti, zánětu, ztuhlosti a funkce. Klinický přínos etorikoxibu byl pozorován již druhý den od zahájení léčby a přetrvával po celou dobu 52 týdnů, kdy byla léčba podávána.

Ve studiích zaměřených specificky na měření nástupu účinku etorikoxibu byl nástup účinku zjištěn již 24 minut po podání.

Bezpečnost

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

Program MEDAL byl plánován jako prospektivní program výsledných parametrů kardiiovaskulární (CV) bezpečnosti sebraných ze tří randomizovaných, dvojitě zaslepených, klinických hodnocení s aktivní srovnávací látkou (studie MEDAL, EDGE II a EDGE).

Studie MEDAL řídicí se endpointy studie CV výsledných parametrů srovnávala 17 804 pacientů s OA a 5 700 pacientů s RA léčených etorikoxibem 60 mg denně (OA) anebo 90 mg denně (OA a RA) s diklofenakem 150 mg denně po dobu průměrně 20,3 měsíce (maximum 42,3 měsíce, medián 21,3 měsíce). V této studii byly zaznamenány pouze závažné nežádoucí účinky a vyřazení v důsledku jakýchkoli nežádoucích účinků.

Studie EDGE a EDGE II srovnávaly gastrointestinální snášenlivost etorikoxibu oproti diklofenaku. Studie EDGE zahrnovala 7 111 pacientů s OA léčených dávkou etorikoxibu 90 mg denně (1,5násobek doporučené dávky pro OA) nebo diklofenaku 150 mg denně po dobu průměrně 9,1 měsíců (maximum 16,6, medián 11,4 měsíce). Studie EDGE II zahrnovala 4 086 pacientů s RA léčených etorikoxibem 90 mg denně nebo diklofenakem 150 mg denně po dobu průměrně 19,2 měsíce (maximum 33,1 měsíce, medián 24 měsíců).

Ve sběrném programu MEDAL bylo 34 701 pacientů s OA nebo RA léčeno po dobu průměrně 17,9 měsíců (maximum 42,3 měsíce, medián 16,3 měsíce), kdy přibližně 12 800 pacientů bylo léčeno déle než 24 měsíců. Pacienti zařazení do programu měli při zařazení široké spektrum kardiiovaskulárních a gastrointestinálních rizikových faktorů. Pacienti s infarktem myokardu, s transplantovaným koronárním arteriálním bypassesem nebo perkutánní koronární intervencí během 6 měsíců předcházejících zařazení do studie byli vyřazení. Užívání gastroprotektivních přípravků a nízké dávky kyseliny acetylsalicylové bylo ve studii povoleno.

Celková bezpečnost:

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

Výsledky kardiovaskulární bezpečnosti:

Podíl potvrzených závažných trombotických kardiovaskulárních nežádoucích účinků (sestavujících z kardiálních, cerebrovaskulárních a periferních vaskulárních nežádoucích účinků) byl u etorikoxibu a diklofenaku srovnatelný, údaje jsou shrnuty v tabulce níže. Pro primární endpoint potvrzených trombotických CV nežádoucích účinků byl počet nežádoucích účinků na sto paciento-roků 1,24 u etorikoxibu oproti 1,30 u diklofenaku (relativní riziko 0,95; 95% CI: 0,81; 1,11) v předem definované primární analýze. Nebyly zřejmé rozdíly v počtu trombotických nežádoucích účinků mezi etorikoxibem a diklofenakem napříč všemi analyzovanými podskupinami, včetně skupin pacientů s celou řadou kardiovaskulárních rizik při vstupní prohlídce. Posuzována jednotlivě byla relativní rizika potvrzených trombotických kardiovaskulárních závažných nežádoucích účinků u etorikoxibu 60 mg nebo 90 mg ve srovnání s diklofenakem 150 mg podobná.

Tabulka 1: Počty potvrzených trombotických CV příhod (Pooled MEDAL Program)			
	Etorikoxib (N=16 819) 25 836 paciento-roků	Diklofenak (N=16 483) 24 766 paciento-roků	Srovnání mezi léčbami
	Podíl[†] (95% CI)	Podíl[†] (95% CI)	Relativní riziko (95% CI)
Potvrzené závažné trombotické kardiovaskulární nežádoucí účinky			
Per-protokol	1,24 (1,11; 1,38)	1,30 (1,17; 1,45)	0,95 (0,81; 1,11)
Intent-to-treat	1,25 (1,14; 1,36)	1,19 (1,08; 1,30)	1,05 (0,9; 1,19)
Potvrzené kardiální nežádoucí účinky			
Per-protokol	0,71 (0,61; 0,82)	0,78 (0,68; 0,90)	0,90 (0,74; 1,10)
Intent-to-treat	0,69 (0,61; 0,78)	0,70 (0,6; 0,79)	0,99 (0,84; 1,17)
Povržené cerebrovaskulární nežádoucí účinky			
Per-protokol	0,34 (0,28; 0,42)	0,32 (0,25; 0,40)	1,08 (0,80; 1,46)
Intent-to-treat	0,33 (0,28; 0,39)	0,29 (0,24; 0,35)	1,12 (0,87; 1,44)
Potvrzené periferní vaskulární nežádoucí účinky			
Per-protokol	0,20 (0,15; 0,27)	0,22 (0,17; 0,29)	0,92 (0,63; 1,35)
Intent-to-treat	0,24 (0,20; 0,30)	0,23 (0,18; 0,28)	1,08 (0,81; 1,44)
[†] Nežádoucí příhody na 100 paciento-roků CI = konfidenční interval N = celkový počet pacientů včetně per-protokol populace Per-protokol: všechny nežádoucí příhody během terapie ve studii nebo během 14 dní po vyřazení (včetně pacientů, kteří užívali méně než 75 %medikace nebo užívali NSAID mimo studii více než v 10 % doby trvání). Intent-to-treat: všechny potvrzené nežádoucí účinky až do ukončení studie (včetně pacientů potenciálně vystavených intervenčnímu zákroku během vyřazení z léčby ve studii). Celkový počet randomizovaných pacientů, n = 17 412 léčených etorikoxibem a 17 289 léčených diklofenakem.			

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

Kardiorenální nežádoucí účinky:

Přibližně 50 % pacientů zařazených do studie mělo při vstupním vyšetření v anamnéze hypertenzi. Ve studii byl výskyt vyřazení pro nežádoucí účinky, související s hypertenzí, statisticky významně vyšší pro etorikoxib 60 a 90 mg než pro diklofenak 150 mg. Výskyt nežádoucích účinků městnavého srdečního selhání (vyřazení a závažné nežádoucí účinky) se objevil v podobném počtu případů u etorikoxibu 60 mg ve srovnání s diklofenakem 150 mg (statistiky významně u etorikoxibu 90 mg oproti diklofenaku 150 mg v OA kohortě studie MEDAL). Výskyt potvrzených nežádoucích účinků městnavého srdečního selhání (příhody které byly závažné nebo vedly k hospitalizaci nebo návštěvě oddělení akutních příjmů) nebyl statisticky významně vyšší u etorikoxibu než u diklofenaku 150 mg a tento efekt závisel na dávce. Výskyt vyřazení v důsledku nežádoucích účinků ve vztahu k edému byl vyšší u etorikoxibu než u diklofenaku 150 mg a tento efekt byl závislý na dávce (statisticky významný pro etorikoxib 90 mg, ale statisticky nevýznamný pro etorikoxib 60 mg).

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

V jednotlivých studiích programu MEDAL pro etorikoxib (60 mg nebo 90 mg) byl celkový výskyt vyřazení v jakékoli skupině do 2,6 % pro hypertenzi, do 1,9 % pro edém a do 1,1 % pro městnavé srdeční selhání, s vyšším podílem přerušeni pozorovaných u etorikoxibu 90 mg než u etorikoxibu 60 mg.

Výsledky gastrointestinální snášenlivosti v programu MEDAL:

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

Výsledky gastrointestinální bezpečnosti v programu MEDAL:

Celkové nežádoucí účinky v horní části GI traktu byly definovány jako perforace, vředy a krvácení. Podskupina nežádoucích účinků v horní části GI traktu považovaná za komplikované včetně perforací, obstrukcí a komplikovaného krvácení; podskupina nežádoucích účinků v horní části GI traktu považovaná za nekomplikované včetně nekomplikovaných krvácení a nekomplikovaných vředů. Statisticky významně nižší podíl celkových nežádoucích účinků v horní části GI traktu byl pozorován u etorikoxibu ve srovnání s diklofenakem. Mezi etorikoxibem a diklofenakem nebyly statisticky významné rozdíly v podílu komplikovaných nežádoucích účinků. V podskupině hemoragických nežádoucích účinků v horní části GI traktu (kombinace komplikovaných a nekomplikovaných) nebyl žádný statisticky významný rozdíl mezi etorikoxibem a diklofenakem. Přínos pro horní část GI traktu u etorikoxibu ve srovnání diklofenakem nebyl u pacientů užívajících současně nízké dávky aspirinu statisticky významný (přibližně 33 % pacientů).

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

Byl sledován podíl potvrzených nežádoucích účinků v horní části GI traktu u starších pacientů a největší snížení nežádoucích účinků na 100 paciento-roků bylo pozorováno u pacientů ve věku nad 75 let (1,35 [95%CI: 0,94; 1,87]) u etorikoxibu oproti 2,78 [95% CI: 2,14; 3,56]) u diklofenaku).

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

Výsledky hepatální bezpečnosti v programu MEDAL:

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

Doplňkové údaje trombotické kardiovaskulární bezpečnosti

V klinických studiích mimo studie programu MEDAL bylo přibližně 3 100 pacientů léčeno etorikoxibem ≥ 30 mg denně po dobu 12 týdnů nebo déle. Nebyl zjištěn rozdíl v podílu potvrzených závažných trombotických kardiovaskulárních nežádoucích účinků mezi pacienty dostávajícími etorikoxib ≥ 60 mg, placebo nebo nenaproxenové NSAID. Podíl těchto nežádoucích účinků byl však vyšší u pacientů, kteří dostávali etorikoxib, ve srovnání s pacienty, kteří dostávali naproxen 500 mg dvakrát denně. Rozdíl v antiagregační aktivitě mezi některými NSAID blokujícími COX-1 a selektivními inhibitory COX-2 může být klinicky významný u pacientů s rizikem tromboembolických příhod. Inhibitory COX-2 snižují tvorbu systémového (a tím zřejmě endoteliálního) prostacyklinu, aniž by ovlivňovaly tromboxany v krevních destičkách. Klinický význam těchto zjištění nebyl stanoven.

Doplňkové údaje o bezpečnosti

Ve dvou 12-týdenních dvojitě zaslepených endoskopických studiích byl kumulativní výskyt gastroduodenálních vředů významně nižší u pacientů léčených etorikoxibem 120 mg jednou denně než u pacientů léčených jak naproxenem 500 mg dvakrát denně, tak ibuprofenem 800 mg třikrát denně. Při užívání etorikoxibu byla ulcerace zjištěna častěji než při užívání placeba.

Studie renálních funkcí u starších jedinců

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

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

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

Distribuce

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

Etorikoxib prostupuje placentou u laboratorních potkanů a králíků a krevní mozkovou bariérou u laboratorních potkanů.

Metabolismus

Etorikoxib je rozsáhle metabolizován a < 1 % dávky odchází v moči jako mateřská látka. Při hlavní cestě metabolismu na derivát 6'-hydroxymetylu se jako katalyzátory uplatňují enzymy CYP. Zdá se, že CYP3A4 přispívá k metabolismu etorikoxibu *in vivo*. Studie *in vitro* naznačují, že CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 a CYP2C19 mohou rovněž působit jako katalyzátory na hlavní metabolické cestě, jejich kvantitativní úlohy však nebyly *in vivo* studovány.

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

Eliminace

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

Eliminace etorikoxibu probíhá téměř výhradně prostřednictvím metabolismu následovaného renální exkrecí. Ustálené koncentrace etorikoxibu se dosahuje během sedmi dnů podávání 120 mg jednou denně, přičemž rychlost akumulace dosahuje přibližně 2, což odpovídá poločasů přibližně 22 hodin. Odstraňování z plazmy (plasma clearance) po 25 mg intravenózně podané dávce se odhaduje na přibližně 50 ml/min.

Charakteristika u různých typů pacientů

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

Pohlaví: Farmakokinetika etorikoxibu je podobná u mužů jako u žen.

Jaterní insuficience: Pacienti s mírnou jaterní dysfunkcí (Child-Pughovo skóre 5–6) měli při podávání 60 mg etorikoxibu jednou denně přibližně o 16 % vyšší střední AUC v porovnání se zdravými hodnocenými osobami se stejným režimem podávání léku. Pacienti se středně těžkou jaterní dysfunkcí (Child-Pughovo skóre 7–9) měli při podávání 60 mg etorikoxibu **každý druhý den** podobné střední AUC jako zdravé hodnocené osoby, kterým bylo podáváno 60 mg etorikoxibu jednou denně. O pacientech s těžkou jaterní dysfunkcí (Child-Pughovo skóre ≥ 10) klinické nebo farmakokinetické údaje neexistují. (Viz body 4.2 a 4.3.)

Renální insuficience: Farmakokinetika jednotlivé dávky etorikoxibu 120 mg u pacientů se střední až těžkou renální nedostatečností a u pacientů s ledvinovým onemocněním v konečném stádiu, u kterých se provádí hemodialýza, se významně nelišila od výsledků zjištěných u zdravých hodnocených osob. Hemodialýza přispěla k eliminaci zanedbatelně (odstraňování dialýzou přibližně 50 ml/min). (Viz body 4.3 a 4.4.)

Děti: Farmakokinetika etorikoxibu u dětských pacientů (< 12 let věku) nebyla zkoumána.

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

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

U laboratorních potkanů se gastrointestinální toxicita etorikoxibu zvyšovala s dávkou a dobou expozice. Ve 14-týdenní studii zaměřené na toxicitu způsobil etorikoxib gastrointestinální vředy při expozicích vyšších než expozice používané u člověka při léčebné dávce. Při studiích toxicity trvajících 53 a 106 týdnů byly gastrointestinální vředy zjištěny také při expozici srovnatelné s expozicí používanou u lidí při podávání léčebné dávky. U psů byly renální a gastrointestinální abnormality pozorovány při vyšších expozicích.

Etorikoxib nebyl teratogenní ve studiích reprodukční toxicity na laboratorních potkanech při dávkování 15 mg/kg/den (to znamená přibližně 1,5krát více než denní dávka u člověka [90 mg] na základě systémové expozice). U králíků bylo pozorováno s léčbou související zvýšení kardiovaskulárních malformací při nižších stupních expozice, než je klinická expozice denní dávce u lidí (90 mg). Nebyly však pozorovány žádné externí nebo skeletální malformace plodu, které by se vztahovaly k podávání přípravku. U laboratorních potkanů a králíků bylo zjištěno, při expozici stejné nebo 1,5krát vyšší než je expozice u lidí, zvýšení ztrát po nidaci závislé na dávce. (Viz body 4.3 a 4.6.)

Etorikoxib se vylučoval do mléka kojících laboratorních potkanů v koncentraci přibližně dvojnásobně než koncentrace v plazmě. U mláďat kojících tímto mlékem se projevilo snížení tělesné hmotnosti.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro:

Dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého
Sodná sůl kroskarmelosy
Magnesium-stearát
Mikrokrystalická celulóza

Potah tablety:

Karnaubský vosk
Monohydrát laktosy
Hypromelosa
Oxid titaničitý (E171)
Triacetin
30 mg, 60mg a 120mg tablety obsahují také hlinitý lak indigokarmínu (E132) a žlutý oxid železitý (E172).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Lahvičky: Uchovávejte v dobře uzavřeném obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Blistry: Uchovávejte v původním vnitřním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a velikost balení

30 mg

Al/Al blistry v baleních obsahujících 2, 7, 14, 20, 28 nebo vícenásobné balení (multi-pack) obsahující 98 tablet (2 balení po 49 tabletách).

60, 90 a 120 mg

Al/Al blistry v baleních obsahujících 2, 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 100 tablet nebo vícenásobné balení (multi-pack) obsahující 98 tablet (2 balení po 49 tabletách).

Al/Al blistry (jednodávkové) v baleních po 50 nebo 100 tabletách.

Bílé, kulaté HDPE lahvičky s bílým polypropylenovým uzávěrem obsahující 30 tablet a dva jednogramové sáčky s desikantem nebo 90 tablet a jeden jednogramový sáček s desikantem.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck Sharp & Dohme BV
Waarderweg 39
2031 Haarlem
Nizozemsko

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO

30 mg: 29/617/08-C
60 mg: 29/076/03-C
90 mg: 29/077/03-C
120 mg: 29/078/03-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Arcoxia 60 mg, 90 mg, 120 mg: 19.02.2003 / 31.072007
Arcoxia 30 mg: 5.11.2008

10. DATUM REVIZE TEXTU : 14/10/2009

UK/H/532/01-04/II/023