

**Analiza badania  
biorównoważności  
leku generycznego  
etorykoksybu – Coxitex  
firmy Polpharma**

# Analiza badania biorównoważności leku generycznego etorykoksybu – Coxitex firmy Polpharma

**Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) są powszechnie stosowane u pacjentów z dolegliwościami bólowymi w przebiegu różnych schorzeń układu mięśniowo-szkieletowego. Należą do leków pierwszego wyboru w leczeniu bólu krzyża, w przebiegu zesztywniającego reumatoidalnego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i w chorobie zwyrodnieniowej stawów (ChZS).<sup>[1, 2]</sup>**

prof. dr hab. med. Marlena Broncel  
*Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej  
Uniwersytet Medyczny w Łodzi*

---

## Farmacja Praktyczna®

Redaktor Merytoryczna: Barbara Misiewicz-Jagiela  
Redaguje Zespół: Joanna Ordańska-Kucińska, Justyna Grudniak,  
Magdalena Kochańska, Marta Gawrylik, Anna Robak-Reczek,  
Beata Kamosińska, Katarzyna Kęska, Dominika Petelicka,  
Bożenna Płatos, Sylwia Lis, Michał Borysiuk,  
Marcin Lewandowski.

Na zlecenie: ZF POLPHARMA S.A.  
Kontakt: ZF POLPHARMA S.A., ul. Bobrowiecka 6, 00-728 Warszawa  
Wydawca: Valkea Media S.A., ul. Jerzego Ficowskiego 15, 01-747 Warszawa  
Redaktor naczelny: Łukasz Kuźmiński  
Dyrektor projektu: Tomasz Opiela  
Projekt graficzny: Wojciech Jastrzębski

Głównymi czynnikami ograniczającymi przewlekłe stosowanie NLPZ są powikłania ze strony przewodu pokarmowego, najczęściej w postaci krwawień. Odpowiedzią przemysłu farmaceutycznego na rozwiązanie tego problemu było wprowadzenie nowej klasy NLPZ-selektywnych inhibitorów cyklooksygenazy 2 (COX2).<sup>[3]</sup> W badaniach klinicznych obserwowano istotnie mniej powikłań ze strony przewodu pokarmowego w porównaniu z klasycznymi NLPZ.<sup>[4]</sup> Niestety część selektywnych inhibitorów COX2 została wycofana z rynku ze względu na wzrost ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych.<sup>[5]</sup> Wśród nich znalazły się rofekoksyb i waldekoksyb.

Obecnie w Polsce dostępne są dwa preparaty: celekoksyb i etorykoksyl o potwierdzonym w badaniach klinicznych korzystnym profilu bezpieczeństwa i skuteczności.

Pierwsze doniesienia na temat etorykoksylu ukazały się pod koniec lat 90. XX wieku i dotyczyły jego właściwości przeciwzapalnych, przeciwbólowych i przeciwgorączkowych. W badaniach in vitro udowodniono, że etorykoksyl hamuje COX-2 106 silniej niż COX-1 i w związku z tym nie wpływa na syntezę prostaglandyn żołądkowych oraz nie oddziałuje na aktywność COX-1 w płytkach krwi.<sup>[6]</sup> W badaniach klinicznych zaobserwowano, że etorykoksyl przechodzi do płynu mózgowo-rdzeniowego, hamuje syntezę prostaglandyn na poziomie rdzeniowym i może w ten sposób hamować hiperalgezę ośrodkową, co ma znaczenie zarówno w terapii bólu ostrego i przewlekłego.<sup>[7]</sup>

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego etorykoksyl może być zalecany w leczeniu objawowym ChZS, RZS, ZZSK oraz w terapii bólu i objawów stanu zapalnego stawów w ostrej fazie dny moczanowej. Jest także wskazany do stosowania u dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat, do krótkotrwałego leczenia bólu o nasileniu umiarkowanym związanego ze stomatologicznym zabiegiem chirurgicznym.<sup>[8, 9, 10, 11]</sup>

Etorykoksyl posiada korzystniejsze właściwości farmakokinetyczne w porównaniu z celekoksybem (tabela 1).<sup>[12, 13]</sup> Może być stosowany raz dziennie. Po podaniu doustnym lek jest dobrze wchłaniany. Działanie może rozpocząć się szybciej, jeśli preparat zostanie przyjęty na czczo. Całkowita dostępność biologiczna 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 ( $T_{max}$ ). W zakresie dawek klinicznych etorykoksyl wykazuje farmakokinetykę liniową. W około 92% wiąże się z białkami osocza, a objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym

wynosi około 120 l.<sup>[13]</sup> Etorykoksyl jest w znacznym stopniu metabolizowany do nieaktywnych metabolitów przez enzymy układu cytochromu P450. CYP3A4 bierze udział w metabolizmie etorykoksylu 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.<sup>[13]</sup> U ludzi zidentyfikowano pięć nieaktywnych metabolitów. Eliminacja etorykoksylu następuje prawie wyłącznie w wyniku przemian metabolicznych, a następnie wydalania nerkowego. Stężenia etorykoksylu 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. Nie jest konieczne dostosowywanie dawki leku u pacjentów w podeszłym wieku.<sup>[13]</sup>

Korzystna liniowa farmakokinetyka, duża biodostępność po podaniu doustnym niezależnie od pokarmu, metabolizm przez izoenzym CYP3A4 o niskim polimorfizmie genetycznym, obecność nieaktywnych metabolitów sugerują, że zamiana preparatu oryginalnego na generyczny nie powinna wpływać na skuteczność i bezpieczeństwo leczenia, pod warunkiem wykazania biorównoważności w rzetelnie przeprowadzonym badaniu, zgodnie z zasadami GMP (*Good Medical Practice*).

Badanie biorównoważności biologicznej ma za zadanie potwierdzenie w warunkach in vivo właściwej jakości leku odtwórczego, na którą wpływ mogą mieć czynniki wynikające z odmiennej technologii wytwarzania. Należy podkreślić, że istnieją preparaty, które z założenia są równoważne ze swoimi odpowiednikami farmaceutycznymi, np. roztwory wodne (o jednakowym składzie i stężeniu substancji czynnych i pomocniczych) do podawania parantalnego, doustnego, preparaty do oka, ucha, aerozole do nosa, nebulizacji. Niektóre leki przeznaczone do podawania doustnego mogą uniknąć konieczności badania równoważności biologicznej, jeżeli zawierają substancję czynną o wysokiej rozpuszczalności i wysokiej przenikalności przez błony biologiczne i szybko uwalnianą z postaci farmaceutycznej. Badania równoważności biologicznej są jednak konieczne w przypadku doustnych preparatów o modyfikowanym procesie uwalniania, transdermalnych systemów terapeutycznych, preparatów do podawania pozajelitowego, jak czopki, kremy, maści, które wykazują działanie ogólnoustrojowe.<sup>[14]</sup> Zasady oceny równoważności biologicznej produktów leczniczych regulowane są w krajach UE przez dokumenty wynikające z Wytycznych Europejskiej Agencji Oceny Leków EMEA. Badaniem z wyboru w ocenie równoważności biologicznej dwóch preparatów jest oznaczenie w surowicy (osoczu lub w pełnej krwi) stężenia leku w grupie

**Tabela 1. Porównanie właściwości farmakokinetycznych etorykoksybu i celekoksybu**

Parametry farmakokinetyczne	celekoksybu	etorykoksybu
Doustna biodostępność %	22-40	100
T <sub>max</sub> (h)	2-4	1
t <sub>1/2</sub> (h)	11	22
Objętość dystrybucja (L)	455	120
Wiązanie z białkami (%)	97	92
Metabolizm wątrobowy	Oksydacja CYP450 (2C9, 3A4)	Oksydacja CYP450 (3A4)
Wydalanie przez nerki (%)	29	60

**Tabela 2. Podsumowanie badania biorównoważności**

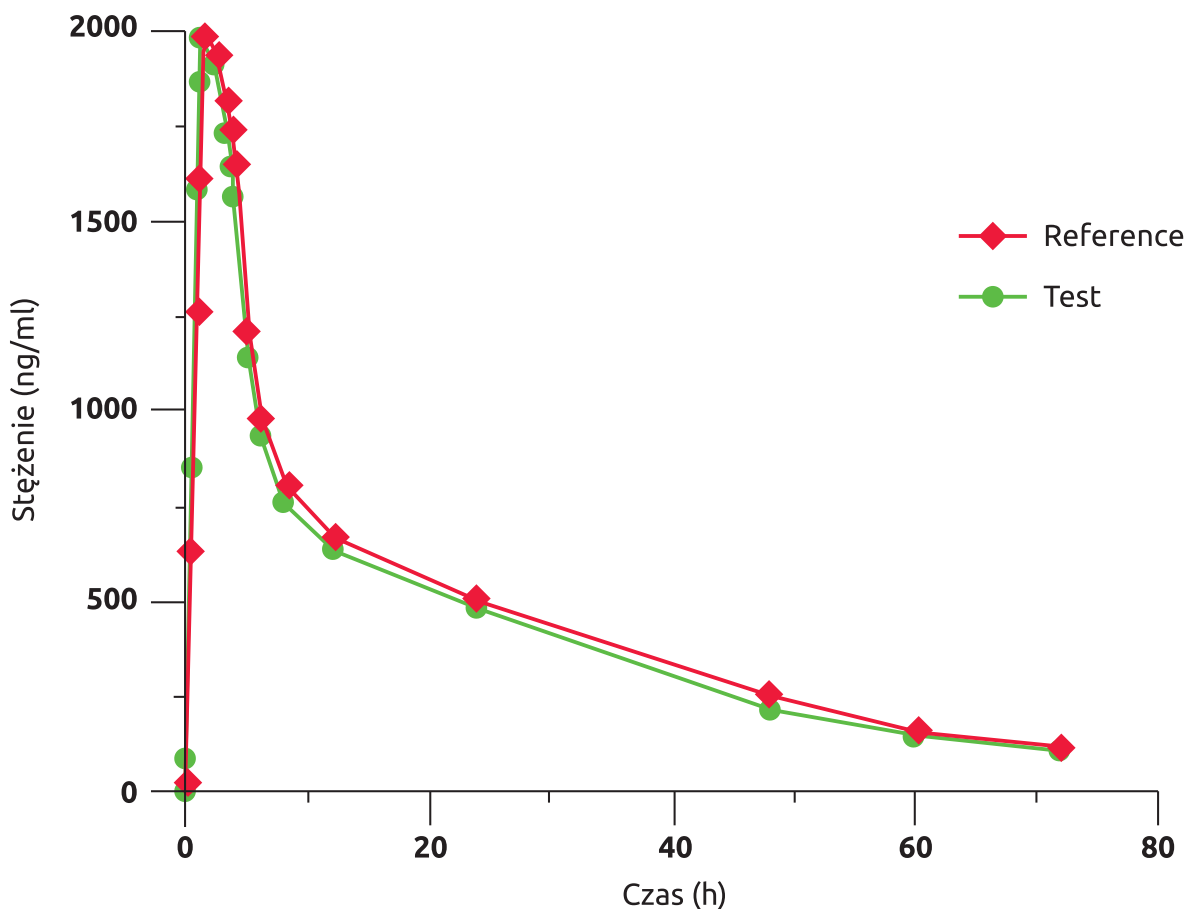
Parametr	Zmienność wewnątrzsobnicza (%)	Średnia geometryczna po transformacji logarytmicznej		T/R Iloraz (%)	(90% przedział ufności)
		Lek testowany (T)	Lek referencyjny (R)		
C <sub>max</sub> ng/mL	17.9	2124.3	2105.7	100.88	92.74-109.74
AUC 0-72 ngxh/mL	8.4	31372.4	32487.1	96.57	92.81-100.48

**Tabela 3. Działania niepożądane**

Parametr	Lek testowany N=27	Lek referencyjny N=27
Działania niepożądane – AE [n]	11	8
Pacjenci z co najmniej 1 AE [n%]	7 (26)	6 (22)
Pacjenci z AE związanymi z lekiem [n%]	5 (19)	5 (19)
Poważne działania niepożądane – SAE	0	0
Zgony	0	0

**Rycina 1. Profil stężenia etorykoksybu w osoczu krwi w badaniu biodostępności po podaniu leku testowego Coxitex (Test) oraz leku referencyjnego (Reference). Wyniki badania wyniosły dla parametrów:  $C_{max} = 100,88\%$ ;  $AUC_{0-72} = 96,57\%$**

**Coxitex jest równoważny z preparatem referencyjnym.  
Wartość biodostępności względnej  
w zakresie  $C_{max}$  wynosi 100,88%.**



zdrowych ochotników lub pacjentów z określonym schorzeniem. Badania te powinny być przeprowadzone zgodnie z zasadami Dobrej Praktyki Klinicznej (*Good Clinical Practice*). Przestrzeganie tych zasad warunkuje odpowiedni dobór ochotników do badania, właściwe podawanie leków, pobieranie krwi, monitorowanie bezpieczeństwa.<sup>[14]</sup>

W celu określenia biorównoważności etorykoksybu (Coxitex tabletki powlekane 120 mg – firmy Polpharma) z odpowiednim lekiem innowacyjnym (Arcoxia – tabletki powlekane 120 mg –

firmy Merck Sharp&Dohme) wykonano w Algorithmie Pharma Inc. (Kanada), wymagane badania farmakokinetyczne. Zawartość substancji czynnej w preparacie testowanym wynosiła 100,2% i nie różniła się istotnie od zawartości w leku referencyjnym 101,2%.

Badanie przeprowadzono w sposób typowy, zgodnie z zasadami GCP, metodą krzyżowej, randomizowanej próby, z postacią doustną etorykoksybu po jednorazowym podaniu, w 2 fazach, z 14-dniowym okresem wypłukiwania metabolitów. W badaniu wzięło udział 28 niepalących (co najmniej 6 miesięcy przed

rozpoczęciem badania), zdrowych mężczyzn, w wieku 18-65, z BMI w przedziale 18,5-30 kg/m<sup>2</sup>. Pacjenci przebywali na czczo co najmniej 10 h przed i 4 h po przyjęciu leku. Dodatkowo zalecono unikanie alkoholu, substancji zawierających ksantyny co najmniej 58 h przed rozpoczęciem badania i w trakcie jego trwania. Grejfrutów, pomarańczy, pomelo nie wolno było spożywać 7 dni przed procedurą. Uczestnikom badania podawano doustnie jednorazowo 1 tabletkę 120 mg etorykoksylu produktu testowanego lub referencyjnego z zaleceniem wypicia, po przyjęciu preparatu, 240 ml wody. Czas trwania każdej z dwóch faz badania wynosił 72 h. W tym czasie wykonano 21 pomiarów stężeń etorykoksylu w surowicy. Badania laboratoryjne (morfologia, biochemia, farmakokinetyka) zostały wykonane według standardowych procedur operacyjnych (SOPs-Standard Operating Procedures) w akredytowanym laboratorium Bio-Medic. Wyniki poddano stosownemu opracowaniu statystycznemu.

Na rycinie 1 przedstawiono średnie geometryczne wyniki pomiarów stężenia w surowicy preparatu badanego i referencyjnego w czasie. Linie i pola powierzchni (AUC) zależności stężenia od czasu dla dwóch badanych preparatów pokrywały się z niewielkimi, nieistotnymi statystycznie odstępstwami (rycina 1).

W tabeli 2 umieszczono porównanie parametrów biodostępności badanych preparatów. Nie wykazano statystycznie znamienych różnic w żadnym z ocenianych parametrów w każdej z grup.

Badanie ostatecznie ukończyło 26 osób. 48 letni mężczyzna odmówił ze względów osobistych dalszego udziału w badaniu po pierwszej fazie – otrzymał lek referencyjny, zaś 24-latek przerwał badanie przed podaniem leku w drugiej fazie – wcześniej otrzymał lek testowany, bez podania przyczyny swojej decyzji. W trakcie badania obserwowano łącznie 19 różnych zdarzeń niepożądanych, przy czym 11 (26%) z nich pojawiło się w trakcie przyjmowania produktu testowanego, a 8 (22%) produktu referencyjnego. Nie odnotowano żadnych poważnych działań niepożądanych i zgonów. Profil bezpieczeństwa badanego etorykoksylu nie różnił się istotnie od leku referencyjnego (tabela 3). Najczęściej zgłaszanymi objawami ubocznymi związanymi z lekiem były zaburzenia smaku (w grupie testowanej u 3 pacjentów, w grupie z lekiem referencyjnym u 5). Rumień w miejscu nakłucia naczyń (działanie niepożądane związane z procedurą) odnotowano u 3 pacjentów otrzymujących lek testowany. Do innych rzadziej występujących działań niepożądanych zaliczyć należy: zawroty głowy u 1 pacjenta w każdej z badanych grup. Jeden pacjent otrzymujący lek testowany zgłosił uczucie suchości w jamie ustnej, zmęczenie. U pacjenta otrzymującego lek referencyjny z kolei odnotowano infekcję górnych dróg oddechowych, zimne poty.

Należy pamiętać, że zamiana leku oryginalnego na generyczny musi odbywać się w oparciu o gruntowną wiedzę dotyczącą między innymi właściwości farmakokinetyczno-farmakodynamicznych. Lekarz ma prawo zapoznać się z wynikami badania biorównoważności każdego leku generycznego, aby na tej podstawie wybrać najbardziej odpowiedni preparat.

W oparciu o przedstawione wyniki należy stwierdzić, że Coxitec jest lekiem biorównoważnym z preparatem oryginalnym i może być stosowany zamiennie.

#### Piśmiennictwo:

1. Wordliczek J, Woron J, Dobrogowski J. Nieopiodowe leki przeciwbólowe. W: *Leczenie bólu*. Wordliczek J, Dobrogowski J (red.). Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2017; 36-53.
2. Woron J. Leczenie farmakologiczne choroby zwyrodnieniowej stawów – aktualne zalecenia. *Lekarz POZ* 2020; 1: 33-36.
3. El Miedany Y, Youssef S, Ahmed I, El Gaafary M. The gastrointestinal safety and effect on disease activity of etoricoxib, a selective COX-2 inhibitor in inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol*. 2006 Feb; 101(2):311-7.
4. Shi S, Klotz U. Clinical use and pharmacological properties of selective COX-2 inhibitors. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007; 64:233-252.
5. Davies NM, Janali F. COX-2 selective inhibitors cardiac toxicity: getting to the heart of the matter. *J Pharm Pharm Sci* (2004) Oct 29; 7 (3): 332-6.
6. Riendeau D, Percival MD, Brideau C et al. Etoricoxib: Preclinical profile and comparison with other agents that selectively inhibit COX2. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 296:558-566.
7. Arendt-Nielsen L, Egsgaard LL, Petersen KK. Evidence for a central mode action for etoricoxib (COX-2 inhibitor) in patients with painful knee osteoarthritis. *Pain* 2016; 157:1634-1644.
8. Croom KF, Siddiqui MA. Etoricoxib: a review of its use in the symptomatic treatment of osteoarthritis, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and acute gouty arthritis. *Drugs*. 2009 Jul 30; 69:1513-32.
9. Brooks P, Kubler P. Etoricoxib for arthritis and pain management. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2006; 2: 45-57.
10. Collantes E, Curtis SP, Lee KW, et al. A multinational randomized, controlled, clinical trial of etoricoxib in the treatment of rheumatoid arthritis. *BMC Fam Pract* 2002 May 22; 3:10.
11. Brown JD, Daniels SE, Bandy DP et al. Evaluation of multiday analgesia with etoricoxib in a double-blind, randomized controlled trial using the postoperative third-molar extraction dental pain model. *Clin J Pain*. 2013 Jun; 29:492-8.
12. Dallob A, Hawkey CJ, Greenberg H, et al. Characterization of etoricoxib, a novel, selective COX-2 inhibitor. *J Clin Pharmacol* 2003 Jun; 43 (6): 573-85.
13. Takenoto JK, Reynolds JK, Rensberg CM, Vega-Villa KR, Davies NM. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of etoricoxib. *Clin Pharmacokinet*. 2008; 47(11):703-20.
14. Kamińska A, Owczarek J, Wejman I i wsp. Modele badań równoważności biologicznej na przykładzie trimetazydyny. *Farm Pol* 2009; 65: 761-764.



**Coxitex (Etoricoxibum).** Skład i postać: 1 tabletka powlekana zawiera 30 mg lub 60 mg lub 90 mg lub 120 mg etorykoksylu. Substancją pomocniczą o znanym działaniu: sól (mniej niż 1 ostrom) (23 mg) w tablecie). **Wskazania:** Produkt leczniczy Coxitex jest wskazany do stosowania u dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat, w leczeniu objawowym choroby zwyrodnieniowej stawów (ChZS), reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS), zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa oraz w leczeniu bólu i objawów stanu zapalnego stawów w ostrej fazie dny moczanowej. Produkt leczniczy Coxitex jest wskazany do stosowania u dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat, do krótkotrwałego leczenia bólu o nasileniu umiarkowanym związanego ze stomatologicznym zabiegiem chirurgicznym. Decyzje o przepisaniu selektywnego inhibitora COX-2 należy podjąć dopiero na podstawie oceny indywidualnych zagrożeń mogących wystąpić u pacjenta. **Dawkowanie i sposób podawania:** Dawkowanie: Ryzyko powikłań dotyczących układu krążenia w związku ze stosowaniem etorykoksylu może zwiększać się wraz z wielkością dawki i długością leczenia, z tego względu produkt leczniczy należy stosować jak najkrócej, w najmniejszej skutecznej dawce dobowej. Należy okresowo dokonywać ponownej oceny potrzeby stosowania produktu leczniczego łagodzącego objawy oraz stopnia odpowiedzi na leczenie, zwłaszcza u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów. 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 60 mg, jeden raz na dobę. U niektórych pacjentów z niedostatecznym złagodzeniem objawów, zwiększenie dawki do 90 mg, jeden raz na dobę, może zwiększyć skuteczność. Po ustabilizowaniu się stanu klinicznego pacjenta, właściwe może być zmniejszenie dawki do 60 mg, jeden raz na dobę. W przypadku braku zwiększenia korzyści terapeutycznych, należy rozważyć inne sposoby leczenia. Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa: Zalecana dawka wynosi 60 mg, jeden raz na dobę. U niektórych pacjentów z niedostatecznym złagodzeniem objawów, zwiększenie dawki do 90 mg, jeden raz na dobę, może zwiększyć skuteczność. Po ustabilizowaniu się stanu klinicznego pacjenta, właściwe może być zmniejszenie dawki do 60 mg, jeden raz na dobę. W przypadku braku zwiększenia korzyści terapeutycznych, należy rozważyć inne sposoby leczenia. W przypadku ostrych zespołów bólowych etorykoksylu należy stosować wyłącznie w okresie występowania ostrych objawów bólowych. Ostre zapalenie stawów w przebiegu dny moczanowej: Zalecana dawka wynosi 120 mg jeden raz na dobę. Podczas badań klinicznych u pacjentów z dną moczanową o ostrym przebiegu etorykoksylu podawano przez 8 dni. Ból po stomatologicznym zabiegu chirurgicznym: Zalecana dawka wynosi 90 mg jeden raz na dobę, a leczenie z zastosowaniem takiej dawki może trwać maksymalnie 3 dni. Niektórzy pacjenci mogą wymagać innej analgezji pooperacyjnej oprócz produktu leczniczego Coxitex podczas trzydniowej terapii. Stosowanie większych dawek niż zalecane w poszczególnych wskazaniach nie wykazało większej skuteczności działania produktu leczniczego, bądź nie przeprowadzono odpowiednich badań. Z tego względu: Dawka zalecana w ChZS nie powinna być większa niż 60 mg na dobę. Dawka zalecana w RZS i zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa nie powinna być większa niż 90 mg na dobę. Dawka zalecana w dnę moczanową nie powinna być większa niż 120 mg na dobę, leczenie z zastosowaniem takiej dawki może trwać maksymalnie 8 dni. Dawka zalecana w przypadku ostrego bólu po stomatologicznym zabiegu chirurgicznym nie powinna być większa niż 90 mg na dobę, a leczenie z zastosowaniem takiej dawki może trwać maksymalnie 3 dni. Szczególne grupy pacjentów: Pacjenci w podeszłym wieku: Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego u pacjentów w podeszłym wieku. Tak, jak w przypadku innych leków, u pacjentów w podeszłym wieku należy zachować ostrożność. Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby: Niezależnie od wskazania u pacjentów z łagodną niewydolnością wątroby (5-6 punktów wg skali Child-Pugh) nie należy stosować dawki większej niż 60 mg jeden raz na dobę. U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby (7-9 punktów wg skali Child-Pugh), niezależnie od wskazania, nie należy stosować dawki większej niż 30 mg jeden raz na dobę. U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby zalecana jest ostrożność, z powodu ograniczonej ilości danych klinicznych. Brak odpowiednich badań klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby ( $\geq 10$  punktów wg skali Child-Pugh). Z tego względu stosowanie produktu u tych pacjentów jest przeciwwskazane. Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek: Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego u pacjentów z klirensem kreatyniny wynoszącym  $\geq 30$  ml/min. Stosowanie etorykoksylu u pacjentów z klirensem kreatyniny wynoszącym  $< 30$  ml/min jest przeciwwskazane. Dzieci i młodzież: Etorikoksyl jest przeciwwskazany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 16 lat. Sposób podawania: Produkt leczniczy Coxitex przeznaczony jest do stosowania doustnego i może być przyjmowany niezależnie od posiłków. Działanie może rozpocząć się szybciej, jeśli produkt leczniczy Coxitex zostanie przyjęty na czczo. Należy to uwzględnić w przypadku konieczności uzyskania szybkiego działania przeciwbólowego. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku. Cynna 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 naczyńioruchowy, pokrzywka lub reakcje typu alergicznego. Cięża i karmienie piersią. Ciężka niewydolność wątroby (albumina w surowicy  $< 25$  g/l lub  $\geq 10$  punktów wg skali Child-Pugh). Szacunkowy klirens kreatyniny  $< 30$  ml/min. Dzieci i młodzież w wieku poniżej 16 lat. Zapalenie błony śluzowej jeli. Zastoinowa niewydolność mięśnia sercowego (NYHA II-IV). Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym, u których ciśnienie krwi jest stale zwiększone ponad 140/90 mmHg i którzy nie mieli właściwie kontrolowanego ciśnienia tętniczego krwi. Rozpoznana choroba niedokrwienna serca, choroba tętnic obwodowych i (lub) choroba naczyń mózgowych. **Ostrzeżenia i zalecane środki ostrożności:** Wpływ na przewód pokarmowy: U pacjentów leczonych etorykoksylem 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 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 pokarmie. Podczas jednoczesnego stosowania etorykoksylu 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. 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 skuteczną dawkę dobową. Potrzeba objawowego leczenia przeciwbólowego i reakcja pacjenta na leczenie powinny być okresowo oceniane, zwłaszcza u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów. 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. Wybiórce inhibitory COX-2 nie mogą zastępować kwasu acetylosalicylowego w profilaktyce chorób układu sercowo-naczyniowego ze względu na brak działania przeciwkrwotoczowego. Z tego względu, nie powinno się przerywać leczenia przeciwpłytkowego. Wpływ na nerkę: Prostaglandyny powstające w nerkach mogą pełnić rolę wyrównawczą w utrzymaniu przepływu nerkowego. Z tego względu, w warunkach zaburzonego przepływu nerkowego stosowanie etorykoksylu może powodować zmniejszenie powstawania prostaglandyn, a wotmie – zmniejszenie przepływu krwi przez nerki i zmniejszenie czynności nerek. Największe ryzyko wystąpienia takiego działania istnieje u pacjentów z wcześniej występującym znacznym zaburzeniem czynności nerek, niewyrotowaną niewydolnością serca lub maseczką wątroby. U tych pacjentów należy rozważyć monitorowanie czynności nerek. Zatrzymanie płynów w organizmie, obrzęki i nadciśnienie: Podobnie jak w przypadku innych produktów wytwarzanych z prostaglandyn, u pacjentów przyjmujących etorykoksylu 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 etorykoksylu, 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 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 (ALT) 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 zostaną stwierdzone zatrzymanie 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 etorykoksylem. Należy zapewnić odpowiednią opiekę medyczną podczas stosowania etorykoksylu u osób w wieku podeszłym oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, wątroby lub serca. Należy zachować ostrożność podczas stosowania etorykoksylu u pacjentów odwodnionych. Wskazane jest nadzór nad pacjentem przed rozpoczęciem leczenia etorykoksylem. Po wprowadzeniu do obrotu, podczas stosowania NLPZ i niektórych selektywnych inhibitorów COX-2 odnotowano bardzo rzadko występowanie ciężkich reakcji skórnych, niektóre z nich kończące się zgonem, w tym zhuszczającego zapalenia skóry, zespołu Stevensa-Johnsona i toksycznego martwiczego oddzielenia się naskórka. Ryzyko wystąpienia tych działań jest prawdopodobnie największe na początku terapii, większość powikłań notowano w ciągu pierwszego miesiąca leczenia. Poważne reakcje nadwrażliwości (takie jak anafylaksja i obrzęk naczyńioruchowy) odnotowano u pacjentów otrzymujących etorykoksylu. Niektóre selektywne inhibitory COX-2 były związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia reakcji skórnych u pacjentów, u których występowała alergia na niektóre leki. Należy przerwać stosowanie etorykoksylu w wypadku wystąpienia pierwszych objawów wysypki skórnej, zmian na błonach śluzowych lub jakichkolwiek innych objawów nadwrażliwości. Etorikoksyl może maskować gorączkę i inne objawy stanu zapalnego lub infekcji. Należy zachować ostrożność stosując etorykoksylu jednocześnie z warfaryną lub innymi doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi. Stosowanie etorykoksylu, jak i innych produktów leczniczych będących inhibitorami cyklooksygenazy/syntezy prostaglandyn nie jest zalecane u kobiet planujących ciążę. Lek zawiera mniej niż 1 ostrom (23 mg) w tablecie, to znaczy lek uznaje się za „wolny od soli”. **Działania niepożądane:** Podsumowanie profilu bezpieczeństwa: W badaniach klinicznych obejmujących grupę 9295 osób, w tym 6757 pacjentów z ChZS, RZS i przewlekłym bólem okolicy łędźwiowo-krzyżowej lub zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, określono bezpieczeństwo stosowania etorykoksylu (około 600 pacjentów z ChZS lub RZS leczono przez okres jednego roku lub dłuższy). W badaniach klinicznych profil działań niepożądanych obserwowanych u pacjentów z ChZS i u pacjentów z RZS leczonych etorykoksylem przez okres jednego roku lub dłuższy 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 łędźwiowo-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. W badaniach klinicznych dotyczących leczenia ostrego bólu pooperacyjnego związanego ze stomatologicznym zabiegiem chirurgicznym, do których włącznie 614 pacjentów przyjmujących etorykoksylu (w dawce wynoszącej 90 mg lub 120 mg), profil działań niepożądanych był w zasadzie zbliżony do obserwowanego w badaniach dotyczących leczenia ChZS, RZS i przewlekłych bólow okolicy łędźwiowo-krzyżowej. Lista działań niepożądanych: W badaniach programu MEDAL przez okres do 3,5 roku, w krótkoterminowych badaniach ostrego bólu przez okres do 7 dni lub w badaniach po wprowadzeniu etorykoksylu do obrotu, wśród pacjentów z ChZS, RZS i przewlekłym bólem okolicy łędźwiowo-krzyżowej lub zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa leczonych etorykoksylem 30 mg, 60 mg lub 90 mg, w zalecanej dawce przez okres do 12 tygodni, odnotowano niżej wymienione działania niepożądane, występujące częściej niż w przypadku placebo: Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: Często: zapalenie wyrostka zębodołowego. Niezbyt często: zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie układu moczowego; Zaburzenia krwi i układu chłonnego: Niezbyt często: niedokrwistość (szczególnie związana z krwawieniem żołądkowo-jelitowym), leukopenia, trombocytopenia; Zaburzenia układu immunologicznego: Niezbyt często: reakcje nadwrażliwości<sup>1</sup>. Rzadko: obrzęk naczyńioruchowy, reakcje anafylaktyczne lub anafylaktoidalne w tym wstrząs; Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: Często: obrzęki, zatrzymanie płynów. Niezbyt często: zwiększony lub zmniejszony apetyt, zwiększenie masy ciała; Zaburzenia psychiczne: Niezbyt często: lek, depresja, zmniejszona sprawność umysłowa, omamy<sup>1</sup>. Rzadko: dezorientacja<sup>1</sup>, niepokój; Zaburzenia układu nerwowego: Często: zawroty głowy, ból głowy. Niezbyt często: zaburzenia smaku, bezsenność, parestezie lub niedoczułcia, senność; Zaburzenia oka: Niezbyt często: niewyraźne widzenie, zapalenie spojówek; Zaburzenia ucha i błędnika: Niezbyt często: szumy uszne, zawroty głowy; Zaburzenia serca: Często: kołatanie serca, arytmia<sup>1</sup>. Niezbyt często: migotanie przedsionków, tachykardia<sup>1</sup>, zastoinowa niewydolność serca, nieswoiste zmiany w zapisie EKG, dusznica bolesna<sup>1</sup>, zawał mięśnia sercowego<sup>1</sup>; Zaburzenia naczyniowe: Często: nadciśnienie tętnicze. Niezbyt często: uderezenia gorąca, incydenty w obrębie naczyń mózgowych<sup>1</sup>, przemijający napad niedokrwienności<sup>1</sup>, przemijający udar niedokrwienności<sup>1</sup>, zapalenie naczyń<sup>1</sup>; Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: Często: skurcz oskrzeli<sup>1</sup>. Niezbyt często: kaszel, duszność, krwawienie z nosa; Zaburzenia żołądka i jelit: Bardzo często: ból brzucha. Często: zaparcia, wzdęcia z oddawaniem gazów, zapalenie błony śluzowej żołądka, zgaga/reflaks żołądkowy, biegunka, niestrawność/dyskomfort w nadbrzuszu, nudności, wymioty, zapalenie przełyku, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej. Niezbyt często: wzdęcia, zmiana prący jelit, suchoch błony śluzowej jamy ustnej, owrzodzenie żołądka i (lub) dwunastnicy, choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy w tym perforacje i krwawienia z przewodu pokarmowego, zespół jelita drażliwego, zapalenie trzustki<sup>1</sup>; Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: Często: zwiększenie aktywności ALAT, zwiększenie aktywności AspAT. Rzadko: zapalenie wątroby<sup>1</sup>. (Ludzo): niewydolność wątroby<sup>1</sup>, żółtaczka; Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: Często: wybroczyny. Niezbyt często: obrzęk twarzy, świąd, wysypka, rumień<sup>1</sup>, pokrzywka<sup>1</sup>. Rzadko: zespół Stevensa-Johnsona<sup>1</sup>, toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka<sup>1</sup>, wyklytki polekowe o stałej lokalizacji<sup>1</sup>; Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: Niezbyt często: kurcze mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy lub stwardnienie; Zaburzenia nerek i dróg moczowych: Niezbyt często: białkomoc, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, niewydolność nerek/zaburzenia czynności nerek<sup>1</sup>; Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: Często: osłabienie/zmęczenie, objawy grypopodobne. Niezbyt często: ból w klatce piersiowej; Badania diagnostyczne: Niezbyt często: zwiększenie stężenia azotu mocznikowego w surowicy krwi, zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej, hiperkalcemia, zwiększenie stężenia kwasu moczowego. Rzadko: zmniejszenie stężenia sodu w surowicy krwi. (\* Kategorie częstości występowania: zdefiniowana dla każdego rodzaju działania niepożądanego na podstawie częstości występowania podanej w bazie danych z badań klinicznych: Bardzo często ( $\geq 1/10$ ), Często (od  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), Niezbyt często (od  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), Rzadko (od  $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), Bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ), (†) To działanie niepożądane zidentyfikowano w czasie obserwacji prowadzonej w okresie po wprowadzeniu etorykoksylu do obrotu. Podawana częstość jego występowania oszacowano na podstawie największej częstości obserwowanej w danych ze wszystkich badań klinicznych zestawionych według wskazania i zarejestrowanej dawki.) (†) Kategorie częstości występowania określono jako „Rzadko” zdefiniowano zgodnie z wytycznymi dotyczącymi tekstu Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) (popr. 2 z września 2009 r.) w oparciu o szacunkową wartość górnej granicy 95-procentowego przedziału ufności dla liczby zdarzeń wynoszącej 0, mając na uwadze liczbę pacjentów leczonych etorykoksylem w analizie danych z badań faz II i III zestawionych według dawki i wskazania (n = 15 470).) (†) Do reakcji nadwrażliwości zalicza się „uczulenie”, „uczulenie na produkt leczniczy”, „nadwrażliwość na produkt leczniczy”, „nadwrażliwość niesklasyfikowana gdzie indziej”, „reakcje nadwrażliwości” oraz „uczulenie nieswoiste”.) (†) Na podstawie analizy danych z długotrwałych badań klinicznych z grupą kontrolną placebo i grupą kontrolną aktywnie leczoną stwierdzono, że stosowanie selektywnych inhibitorów COX-2 wiązało się ze zwiększeniem ryzyka występowania poważnych tętnicznych incydentów zakrzepowych, z zawałem mięśnia sercowego i udarem mózgu włącznie. W oparciu o istniejące dane (zdarzenia niezbyt częste) ustalono, iż mało prawdopodobne jest, by bezwzględne zwiększenie ryzyka wystąpienia takich incydentów przekroczyło 1% rocznie.) Podczas stosowania leków z grupy NLPZ odnotowano następujące działania niepożądane, których nie można wykluczyć podczas terapii etorykoksylem: uszkodzenie nerek, w tym śródmiąższowe zapalenie nerek i zespół nerczycowy. **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych:** Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwaną obserwację stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa: <https://smz.uzdrowie.gov.pl> Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **Podmiot odpowiedzialny:** Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla dawki 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg odpowiednio nr: 25917, 25918, 25919, 25920 wydane przez MZ. Lek wydawany na podstawie recepty. ChPL: 2020.06.25.

# Coxitex

ETORYKOKSYB

## UJARZMI TWÓJ BÓL

Nowoczesny NLPZ –  
eliminuje ból,  
zwalcza stan zapalny,  
poprawia zdolność  
poruszania się.

### REJESTRACJA U DOROSŁYCH I MŁODZIEŻY W WIEKU OD 16 LAT W:

- ◆ **LECZENIU** objawowym choroby zwyrodnieniowej stawów (ChZS)\*,
- ◆ **LECZENIU** reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS)\*,
- ◆ **LECZENIU** zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa\*,
- ◆ **LECZENIU** bólu i objawów stanu zapalnego stawów w ostrej fazie dny moczanowej,
- ◆ **LECZENIU** krótkotrwałym bólu o nasileniu umiarkowanym związanego ze stomatologicznym zabiegiem chirurgicznym.

Decyzję o przepisaniu selektywnego inhibitora COX-2 należy podejmować na podstawie oceny indywidualnych zagrożeń mogących wystąpić u pacjenta.

 **polpharma**



\* Produkt leczniczy należy stosować jak najkrócej, w najmniejszej skutecznej dawce dobowej.