

VI.2. Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Coxydyna przeznaczone do publicznej wiadomości.

VI.2.1. Omówienie rozpowszechnienia choroby

Choroba zwyrodnieniowa stawów

Choroba zwyrodnieniowa stawów jest najczęstszą chorobą stawów. Choroba zwyrodnieniowa stawów odnosi się do obrazu klinicznego związanego z bólem stawów, któremu towarzyszą różne stopnie ograniczenia sprawności i obniżona jakość życia. Jest to najczęstsza postać zapalenia stawów i jedna z głównych przyczyn bólu i niepełnosprawności na całym świecie. Najczęściej dotkniętymi obszarami są kolana, biodra i ręce (dłonie). Ból, zmniejszona sprawność i wpływ na zdolność osoby dotkniętej chorobą do wykonywania codziennych czynności mogą być ważnymi konsekwencjami choroby zwyrodnieniowej stawów¹.

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest chorobą zapalną o długotrwałym przebiegu o nieznanej przyczynie. Jest to choroba systemowa, a więc może wpływać na całe ciało, w tym serce, płuca i oczy. W Wielkiej Brytanii jest około 400 000 pacjentów chorujących na RZS. Częstość występowania tego schorzenia jest niska, wykrywanych jest około 1,5 przypadków u mężczyzn i 3,6 przypadków u kobiet na 10 000 osób rocznie. Przekłada się to na około 12 000 nowych przypadków RZS rocznie w Wielkiej Brytanii. Ogólnoświatowe występowanie RZS jest dwa do czterech razy większe u kobiet niż u mężczyzn. Szczytowy wiek zachorowań w Wielkiej Brytanii dla obu płci wynosi około 70 lat, ale choroba może rozwijać się u ludzi w każdym wieku¹. Na całym świecie roczna zapadalność na RZS wynosi około 3 przypadki na 10 000 osób w populacji, a współczynnik chorobowości wynosi około 1%, wzrastając wraz z wiekiem i osiągając szczyt pomiędzy 35., a 50. rokiem życia. RZS dotyka wszystkie populacje, choć w niektórych grupach jest znacznie bardziej rozpowszechniony (np. 5-6% populacji w niektórych grupach rdzennych Amerykanów) i znacznie mniej rozpowszechnione w innych (np. osoby czarnoskóre z regionu Karaibów). Rezultaty leczenia RZS są gorsze, gdy diagnoza i leczenie są opóźnione. Przebieg kliniczny RZS jest oparty na okresach zaostrzeń choroby i remisji. Około 40% pacjentów z tą chorobą staje się niepełnosprawnymi po 10 latach, ale wyniki w tym zakresie są bardzo zmienne. Niektórzy pacjenci doświadczają względnie samoograniczającej się choroby, podczas gdy inni doświadczają przewlekłej, postępującej choroby².

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK)

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (AS) jest długotrwałym schorzeniem obejmującym głównie stawy biodrowe i kręgosłupa, chociaż może również powodować inne problemy, takie jak zapalenie stawów, obrzęk w miejscu przyczepienia ścięgna lub więzadła do kości (zapalenie przyczepów ścięgnistych) i objawy nieobjęte stawów.

Ponad 70% pacjentów codziennie zgłasza ból i sztywność. Zmęczenie to kolejny częsty objaw, występujący u około 65% pacjentów z ZZSK. Większość pacjentów zgłasza zmęczenie jako umiarkowanie nasilone.

Zwiększony poziom zmęczenia wiąże się ze zwiększonym bólem i sztywnością oraz zmniejszoną zdolnością do prawidłowego funkcjonowania. W okresach aktywnej choroby może wystąpić gorączka i utrata masy ciała³.

Dna moczanowa jest chorobą przebiegającą z nagłymi, nawracającymi napadami bardzo bolesnego zapalenia i zaczerwienienia stawów. Jest to spowodowane odkładaniem się złogów krystalicznych w stawie. Częstość występowania dny moczanowej wzrasta w niektórych populacjach. Wieloośrodkowe

badanie przeprowadzone w Wielkiej Brytanii w 1991 r. wykazało, że częstość występowania dny moczanowej zanotowała trzykrotny wzrost w porównaniu z szacunkami z lat 70. W 1999 r. w epidemiologicznym badaniu dny moczanowej z UK General Practice Research Database, stwierdzono, że częstość występowania dny moczanowej wynosi około 2% wśród mężczyzn i około 1% wśród mężczyzn i kobiet łącznie. Częstość występowania była najwyższa wśród osób w wieku 75-84 lat; wśród mężczyzn zapadalność na dnę zbliżyła się do 8%. Częstość występowania dny moczanowej jest różna w zależności od regionu geograficznego. Badania z wykorzystaniem bazy danych podstawowej opieki zdrowotnej w Wielkiej Brytanii wykazały zachorowalność na dnę moczanową w latach 2000-2007 na 1000 osobolat na poziomie 2,68 (4,42 u mężczyzn i 1,32 u kobiet). Częstość występowania wzrastała wraz z wiekiem. Populacje azjatyckie i mieszkańcy wysp Pacyfiku wykazują znacznie wyższą częstość zachorowania i cięższy przebieg choroby. Stosunek zachorowalności mężczyzn do kobiet wynosi 9:1. Częstość występowania wzrasta u kobiet po menopauzie, chociaż jest ona częściowo redukowana przez hormonalną terapię zastępczą⁴.

Etorykoksyb jest również stosowany w leczeniu bólu związanego z chirurgią stomatologiczną, w tym chirurgią trzeciego zęba trzonowego. Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego jest jednym z najczęstszych zabiegów wykonywanych przez chirurgów szczękowo-twarzowych, a większość pacjentów odczuwa pewien poziom bólu po tej procedurze medycznej. Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego jest częściej wykonywana u pacjentów w wieku poniżej 40 lat (średnia wieku 26-27 lat) i jest stosunkowo niezbyt często stosowana u pacjentów w wieku 60 lat lub starszych. Większość pacjentów poddawanych zabiegowi jest zdrowa.

VI.2.2. Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Coxydyna zawiera substancję czynną etorykoksyb. Etorykoksyb należy do grupy leków zwanych selektywnymi inhibitorami COX-2. Należą one do rodziny leków zwanych niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ).

U pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów, etorykoksyb w dawce 60 mg raz na dobę zapewnił znaczną poprawę w zakresie bólu i oceny stanu choroby przez pacjenta. Te korzystne efekty obserwowano już w drugim dniu terapii i utrzymywały się do 52 tygodni.

U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, etorykoksyb w dawce 90 mg raz na dobę zapewniały znaczną poprawę bólu, stanu zapalnego i ruchomości. Korzystne efekty utrzymywały się przez 12-tygodniowy okres leczenia.

U pacjentów, u których wystąpiły napady ostrego dnawego zapalenia stawów, etorykoksyb w dawce 120 mg raz na dobę przez ośmiodniowy okres leczenia łagodził umiarkowany do silnego ból stawów i stan zapalny porównywalny z indometacyną w dawce 50 mg trzy razy na dobę. Ulgę w bólu obserwowano już po czterech godzinach od rozpoczęcia leczenia.

U pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa etorykoksyb w dawce 90 mg raz na dobę zapewnił znaczną poprawę w zakresie bólu kręgosłupa, stanu zapalnego, sztywności i funkcji. Korzyści kliniczne ze stosowania etorykoksylu obserwowano już w drugim dniu terapii po rozpoczęciu leczenia i utrzymywały się przez 52 tygodnie leczenia.

W badaniu klinicznym oceniającym pooperacyjny ból zębów etorykoksyb w dawce 90 mg był podawany raz na dobę przez maksymalnie trzy dni. W podgrupie pacjentów z umiarkowanym bólem początkowym, etorykoksyb 90 mg wykazywał podobne działanie przeciwbólowe jak ibuprofen 600 mg i większe niż paracetamol/kodeina 600 mg/60 mg i placebo (tabletki bez substancji czynnej), mierzone całkowitym złagodzeniem bólu w ciągu pierwszych 6. godzin.

Na każdych 100 pacjentów leczonych lekami objętymi badaniem odsetek pacjentów zgłaszających zastosowanie leków doraźnych (poza badanymi lekami przeciwbólowymi) w ciągu pierwszych 24 godzin od podania dawki wynosiło 41 dla etorykoksylu, 25 dla ibuprofenu i 47 dla paracetamolu/kodeiny w porównaniu z 76 dla placebo.

VI. 2.3. Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Etorykoksyb nie był badany i nie powinien być stosowany u pacjentek w ciąży lub karmiących piersią, u dzieci w wieku poniżej 16 lat, pacjentów z chorobami nerek i pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

VI. 2.4. Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Istotne zidentyfikowane zagrożenia

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Poważne zaburzenia żołądkowo-jelitowe (np. perforacja, wrzód, krwawienie)	Wrzody, niedrożność, krwawienie i perforacja (tworzenie otworów) w żołądku i jelicie cienkim są znanymi zagrożeniami związanymi ze stosowaniem etorykoksylu. Ryzyko powstania wrzodów żołądka jest większe przy równoczesnym stosowaniu z aspiryną.	Etorykoksylu nie należy stosować u pacjentów z aktywną chorobą żołądka lub małymi wrzodami jelit lub czynnym krwawieniem z tych organów. Etorykoksyb należy stosować w najniższej skutecznej dawce i przez najkrótszy możliwy czas.
Zdarzenia związane z tworzeniem skrzepów krwi w naczyniach krwionośnych (Sercowo-naczyniowe i mózgowo-naczyniowe incydenty zakrzepowe (np. zawał mięśnia sercowego, wylew)	Zawał serca, udar, mini udar (przejściowy atak niedokrwienny), zgłaszano z częstotliwością niezbyt często.	Ponieważ ryzyko zaburzeń sercowo-naczyniowych etorykoksylu może wzrastać wraz z dawką i czasem stosowania, etorykoksyb należy stosować w najniższej skutecznej dawce i przez najkrótszy możliwy czas. Pacjenci z istotnymi czynnikami ryzyka zaburzeń sercowo-naczyniowych (np. nadciśnienie, hiperlipidemia, cukrzyca, palenie) powinni być leczeni etorykoksylem dopiero uprzedniej rozważnej ocenie. Należy unikać jednoczesnego podawania z etynyloestradiolem.

Zaburzenia naczyniowo-nerkowe (np. obrzęk, nadciśnienie tętnicze, zastoinowa niewydolność serca)	Stosowanie etorykoksylu może spowodować upośledzenie przepływu krwi do nerki i czynności nerek, które może prowadzić do gromadzenia się płynu w nogach i stopach (obrzęki), wysokiego ciśnienia krwi i zastoinowej niewydolności serca.	Nie należy stosować etorykoksylu u pacjentów z ciężką chorobą nerek, stałym, niekontrolowanym wysokim ciśnieniem krwi lub łagodną lub ciężką niewydolnością serca. Etorykoksyl należy stosować w najniższej skutecznej dawce i przez najkrótszy możliwy czas. Należy często monitorować ciśnienie krwi u pacjentów przyjmujących etorykoksyl. Pacjenci mający przedmiotowe i podmiotowe objawy obrzęku, wysokiego ciśnienia krwi lub zastoinowej niewydolności serca powinni niezwłocznie poinformować o tym lekarza.
Reakcja alergiczna z obrzękiem twarzy, ust, języka i/lub gardła co może powodować trudności w oddychaniu lub połykaniu (ciężka reakcja nadwrażliwości (w tym obrzęk naczynioruchowy/reakcje anafilaktyczne/reakcje rzekomoanafilaktyczne, szok))	Ciężkie reakcje alergiczne (objawy to trudności w oddychaniu, świszczący oddech, kaszel, trudności w połykaniu, obrzęk gardła, niskie ciśnienie krwi, pokrzywka, świąd i wysypka) zgłaszano w związku ze stosowaniem etorykoksylu.	Należy zachować ostrożność u pacjentów z historią jakiejkolwiek alergii na leki. Etorykoksyl należy odstawić po pojawieniu się pierwszych objawów wysypki skórnej, wystąpieniu zmian na błonach śluzowych lub jakichkolwiek innych oznak nadwrażliwości.
Ciężkie reakcje skórne (zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka)	Etorykoksyl może powodować ciężkie reakcje skórne (wysypka, pęcherze lub łuszczenie skóry)	Należy zachować ostrożność u pacjentów z historią jakiejkolwiek alergii na leki. Etorykoksyl należy odstawić po pojawieniu się pierwszych objawów wysypki skórnej, wystąpieniu zmian na błonach śluzowych lub jakichkolwiek innych oznak reakcji alergicznej.

Istotne potencjalne zagrożenia

Ryzyko	Dostępne dane (włączające przyczynę uznania za potencjalne ryzyko)
---------------	---

Niekorzystny wpływ na funkcje seksualne i płodność u dorosłych mężczyzn i kobiet, jak również negatywny wpływ na rozwój potomstwa (toksyczność reprodukcyjna)	Badania na zwierzętach nie wykazują działania teratogenne (wad wrodzonych) związanych ze stosowaniem etorykoksylu. 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. U szczurów i królików występowało zwiększenie liczby wczesnych poronień przy narażeniu większym lub równym 1,5 narażenia u ludzi
---	--

Brakujące informacje

Ryzyko	Dostępne informacje
Stosowanie w ciąży i podczas karmienia piersią	Brak danych klinicznych dotyczących ekspozycji na etorykoksyl w czasie ciąży. Nie wiadomo, czy etorykoksyl przenika do mleka ludzkiego. Etorykoksyl przenika do mleka samic szczurów w okresie laktacji. Kobiety stosujące etorykoksyl nie mogą karmić piersią.
Stosowanie u pacjentów poniżej 16 roku życia	Etorykoksyl jest przeciwwskazany u dzieci i młodzieży poniżej 16 lat, nie był on badany w tej grupie wiekowej.
Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (Stosowanie u pacjentów z niewydolnością nerek)	Etorykoksyl jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek z powodu zbyt małej ilości informacji.
Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (Stosowanie u pacjentów z niewydolnością wątroby)	Doświadczenie kliniczne jest ograniczone, zwłaszcza u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby i zaleca się ostrożność. Brak doświadczenia klinicznego u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

VI. 2.5. Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń

Dla każdego leku opracowuje się charakterystykę produktu leczniczego (ChPL), z której lekarze, farmaceuci i inni pracownicy ochrony zdrowia mogą uzyskać szczegółowe informacje o stosowaniu leku oraz związanych z nim zagrożeniach i działaniach zalecanych w celu ich minimalizacji. Informacje te w wersji skróconej i sformułowanej prostym językiem zamieszcza się w ulotce informacyjnej dla pacjenta. Działania opisane w tych dokumentach określa się, jako rutynowe środki mające na celu minimalizację ryzyka.

Ten produkt nie ma dodatkowych środków minimalizacji ryzyka.

VI. 2.6. Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu

Nie dotyczy.

VI. 2.7. Podsumowanie zmian wprowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

Wersja	Data	Określone zagrożenia	Uwagi
1.0	04.01.2016	-	-
2.0	21.07.2016	Zgodnie z uwagami eksperta następujące określone zagrożenia zostały zaktualizowane: <u>Ważne zidentyfikowane ryzyka:</u> <i>Zmiana</i> Określone zagrożenia Krwawienie z przewodu pokarmowego i owrzodzenie przewodu pokarmowego zamieniono na: Poważne zaburzenia żołądkowo-jelitowe (np. perforacja, wrzód, krwawienie) Zdarzenia związane z tworzeniem skrzepów krwi w naczyniach krwionośnych zamieniono na Sercowo-naczyniowe i mózgowo-naczyniowe incydenty zakrzepowe (np. zawał mięśnia sercowego, wylew) Toksyczność nerkowa, zatrzymanie płynów i obrzęki zamieniono na Zaburzenia naczyniowo-nerkowe (nadciśnienie, obrzęki i zastoinową niewydolność serca) Ciężkie reakcje nadwrażliwości (w tym obrzęk naczynioruchowy/ reakcje anafilaktyczne/ reakcje rzekomoanafilaktyczne, szok)) zamieniono na Ciężkie reakcje nadwrażliwości (w tym obrzęk naczynioruchowy/ reakcje anafilaktyczne/ reakcje rzekomoanafilaktyczne, szok, zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka) <i>Usunięcie</i> - Nadciśnienie - Jednoczesne stosowanie z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi - Ciężkie reakcje skórne <i>Dodanie</i> Działania niepożądane związane z nerkami (niewydolność nerek, uszkodzenie nerek) <u>Istotne potencjalne ryzyko</u> <i>Usunięcie</i> - Stosowanie podczas ciąży i karmienia piersią	Wersja 1.0 została zaktualizowana zgodnie z uwagami eksperta na dzień 100 procedury otrzymanymi z Agencji Rumuńskiej do procedury DCP

		- Zastoinowa niewydolność serca <i>Dodanie</i> - Toksyczny wpływ na reprodukcję <u>Brakujące informacje</u> - Stosowanie podczas ciąży i karmienia piersią - Stosowanie u dzieci i młodzieży poniżej 16 roku życia <i>Usunięcie</i> Stosowanie w ciężkiej niewydolności wątroby	
3.0	31.10.2016	Następujące określone zagrożenia zostały zaktualizowane: <u>Istotne zidentyfikowane ryzyka</u> <i>Zmodyfikowane</i> - Zaburzenia naczyniowo-nerkowe (nadciśnienie, obrzęki i niewydolność serca) zostały zmienione na Przypadki zaburzeń naczyniowo-nerkowych (nadciśnienie, obrzęki i zastoinowa niewydolność serca) - Ciężkie reakcje nadwrażliwości (w tym obrzęk naczynioruchowy/ reakcje anafilaktyczne/ reakcje rzekomoanafilaktyczne, szok, zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozpływna naskórka) zostały zmodyfikowane na Ciężkie reakcje nadwrażliwości (w tym obrzęk naczynioruchowy/ reakcje anafilaktyczne/ reakcje rzekomoanafilaktyczne, szok) <i>Dodanie</i> - ciężkie reakcje skórne (zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozpływna naskórka) <u>Brakujące informacje</u> <i>Dodanie</i> Stosowanie u pacjentów z niewydolnością nerek Stosowanie u pacjentów z niewydolnością wątroby	Wersja 2.0 została zaktualizowana w celu implementacji istotnych informacji zgodnie z uwagami eksperta (uwagi RMS na dzień 120 procedury)