

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

АРКОКСИЯ 30 mg филмирани таблетки
ARCOXIA 30 mg film-coated tablet ζ

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 30 mg еторикоксиб.

Помощно вещество:
30mg: лактоза 1,4mg

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

30 mg таблетки: синьо-зелени, с форма на ябълка двойно-изпъкнали таблетки с надпис '101' върху едната страна и 'ACX 30' върху другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1 Терапевтични показания**

За симптоматично лечение на болка и възпаление при остеоартроза (OA), ревматоиден артрит (РА), анкилозиращ спондилит и на болката и възпалителната симптоматика при остър подагрозен артрит.

Решението да се предприше селективен COX-2 инхибитор, трябва да се базира на цялостна преценка на индивидуалните рискове за пациента (вж. точки 4.3; 4.4).

4.2 Дозировка и начин на приложение

ARCOXIA се взима през устата и може да бъде вземан на гладно или по време на хранене. Ефектът на ARCOXIA може да настъпи по-бързо, когато се вземе на гладно. Това трябва да се има предвид, когато е необходимо да се постигне бързо повлияване на симптоматиката.

Тъй като сърдечно-съдовите рискове при еторикоксиб могат да се увеличат с дозата и продължителността на приложение, следва да се използва максимално ниската доза и максимално кратък период на приложение. Периодично следва да се прави преценка на нуждите на пациента от симптоматично облекчение и отговор на лечението, особено при пациенти с остеоартрит (вж. точки 4.3, 4.4, 4.8 и 5.1)

Остеоартрит:

Препоръчаната доза е 30 mg веднъж дневно. При някои пациенти с недостатъчно облекчение на симптоматиката повишаване на дозата на 60 mg един път дневно може да повиши ефикасността. При липса на терапевтичен ефект следва да се прецени използването на други терапевтични възможности.

Ревматоиден артрит:

Препоръчаната доза е 90 mg веднъж на ден.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20100552
Разрешение №	1-10627 / 07.09.2010
Одобрение №	/



Остър подагрозен артрит:

Препоръчаната доза е 120 mg веднъж на ден. еторикоксиб в доза 120 mg трябва да се взима само за овладяване на острата болкова симптоматика. По време на клинични проучвания за лечение на остър подагрозен артрит, Etoricoxib е бил даван в продължение на 8 дни.

Анкилозиращ спондилит

Препоръчаната доза е 90mg веднъж дневно.

Дози, надхвърлящи препоръчаните за отделните индикации или не са показали по-голяма ефикасност, или не са били проучвани. Затова:

Дозата за ОА, не трябва да надвишава 60 mg дневно.

Дозата за РА и анкилозиращ спондилит не трябва да надвишава 90 mg дневно.

Дозата за остър подагрозен артрит не трябва да надвишава 120 mg дневно, като лечението се ограничава максимум до 8 дни.

Пациенти в напреднала възраст:

Не се налага коригиране на дозата при пациенти в напреднала възраст. Както при други лекарства приложението при пациенти в напреднала възраст следва да става внимателно (вж. точка 4.4)

Чернодробна недостатъчност:

Независимо от индикацията при пациентите с лека степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh индекс 5-6) не трябва да се надвишава доза от 60 mg веднъж на ден. При пациентите с умерена степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh индекс 7-9) независимо от индикацията дозата от 60 mg *през ден* не трябва да бъде надхвърляна; може да се прецени и приложение на 30mg един път дневно

Клиничният опит е ограничен, особено при пациентите с умерена степен на чернодробно увреждане и затова е необходимо внимание. Няма клиничен опит при пациенти с тежка по степен чернодробна недостатъчност (Child-Pugh-индекс ≥ 10); затова прилагането на лекарството в такива случаи е противопоказано (вж. точки 4.3, 4.4. и 5.2).

Бъбречна недостатъчност:

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с креатининов клирънс ≥ 30 ml/min (вж. точка 5.2). Използването на еторикоксиб при пациенти с креатининов клирънс < 30 ml/min е противопоказано (вж точки 4.3 и 4.4).

Педиатрични пациенти:

еторикоксиб е противопоказан за употреба при деца и подрастващи на възраст под 16 години (вж. точка 4.3).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активната съставка или някоя от помощните съставки (вж. точка 6.1)
Активна пептична язва или активно кървене от стомашно-чревния (СЧ) тракт.

Пациенти, с прояви на бронхоспазъм, остър ринит, носни полипи, ангионевротичен едем, уртикария или алергични реакции след прием на ацетилсалицилова киселина или НСПВС включително COX-2 (циклооксигеназа-2) инхибитори.

Бременност и кърмене (вж точки 4.6 и 5.3).

Тежка чернодробна недостатъчност (серумен албумин < 25 g/l или Child-Pugh индекс ≥ 10)

Изследван бъбречен креатининов клирънс < 30 mL/min.



Деца и подрастващи под 16 годишна възраст.

Възпалителни заболявания на червата.

Застойна сърдечна недостатъчност (NYHA II-IV).

Пациенти с хипертония, чието кръвно налягане е трайно увеличено над 140/90 mmHg и не е било адекватно контролирано.

Установена исхемична болест на сърцето, заболявания на периферните артериални съдове и/или мозъчносъдово заболяване.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ефекти върху гастроинтестиналната система

Усложнения от горните отдели на стомашно чревния тракт (перфорации, язви или кървене (PUBs), някои от които с фатален изход, са настъпили при пациенти лекувани с еторикоксиб.

Внимателно трябва да се подхожда при пациенти с риск от развитие на стомашно-чревни усложнения от НСПВС: пациенти в напреднала възраст, пациенти приемащи едновременно и други НСПВС или ацетилсалицилова киселина, или пациенти с прекарани стомашно-чревни заболявания, като язва и СЧ кървене.

Има допълнително увеличаване на риска от стомашно-чревни нежелани лекарствени реакции (стомашно-чревна язва или други стомашно-чревни усложнения), когато еторикоксиб се приема заедно с ацетилсалицилова киселина (дори и в ниски дози). Значителна разлика по отношение на стомашно-чревната безопасност, между селективните COX-2 инхибитори + ацетил салициловата киселина спрямо НСПВС + ацетилсалициловата киселина, не е била демонстрирана в дългосрочни клинични проучвания (вж точка 5.1).

Ефекти върху сърдечносъдовата система

Клинични проучвания предполагат, че лекарственият клас на селективните COX-2 инхибитори, може да бъде свързан с риск от тромботични инциденти (особено миокарден инфаркт (МИ) и инсулт), в сравнение с плацебо и някои НСПВС. Сърдечносъдовите рискове при прилагането на еторикоксиб могат да нараснат с увеличаване на дозата и продължителността на прилагане, поради което трябва да се използват най-ниските ефективни дози, за най-кратък период от време. Необходимостта на пациента от симптоматично облекчаване и отговор спрямо терапията, трябва да бъде периодично преоценявана, особено при пациенти с остеоартрит (вж. точки 4.2; 4.3; 4.8 и 5.1).

Пациенти със значителни рискови фактори за сърдечносъдови инциденти (например хипертония, хиперлипидемия, диабет, тютюнопушене), трябва да бъдат лекувани с еторикоксиб след внимателно обмисляне (вж. точка 5.1).

COX-2 селективните инхибитори не заместват ацетилсалициловата киселина (аспирина) при профилактика на сърдечносъдови тромбоемболични заболявания, поради липсата на антиагрегантен ефект. Поради това антиагрегантната терапия не трябва да бъде прекъсвана (вж раздели 4.5 и 5.1).

Ефекти върху бъбреците:

Бъбречните простагландини може да имат важна роля в поддържането на бъбречната перфузия. Затова при наличието на компрометирана бъбречна перфузия, прилагането на еторикоксиб може да предизвика вторично, посредством намаляване на производството на простагландини редуциране на бъбречния кръвоток и увреждане на бъбречната функция. Пациентите с висок риск в това отношение са тези, които имат предхождащо значимо увреждане на бъбречната функция, некомпенсирана сърдечна недостатъчност или цироза. При такива пациенти следва да се има предвид мониторирането на бъбречната функция.



Задръжка на течности, оток и хипертония

Задръжка на течности, оток и хипертония са били наблюдавани при пациентите на лечение с Etoricoxib подобно на случаите при лечение с други лекарства, за които се знае, че потискат простагландиновата синтеза. Всички нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), включително Etoricoxib, могат да се свържат с ново появила се или рекурентна застойна сърдечна недостатъчност. За информация относно определяния от дозата отговор при еторикоксиб (вж. точка 5.1). Внимателно трябва да се подхожда към пациентите с анамнеза за сърдечна недостатъчност, левокамерна дисфункция, хипертония както и към пациентите с предхождащ оток по други причини. Ако има клинични данни за влошаване на състоянието на тези пациенти, следва да се предприемат подходящи мерки, в това число и прекратяване на лечението с еторикоксиб.

Еторикоксиб може да бъде свързан с проява на по-честа и тежка хипертония в сравнение с други НСПВС и селективни СОХ-2 инхибитори, особено при високи дози. Поради това хипертонията трябва да бъде контролирана преди лечението с еторикоксиб и трябва да се обърне особено внимание на проследяване на кръвното налягане по време на лечението с еторикоксиб. Кръвното налягане следва да бъде контролирано до две седмици от започване на лечението и периодично след това. Ако кръвното налягане значително се повиши трябва да се помисли за алтернативно лечение.

Ефекти върху черния дроб

Повишаване на аланин аминотрансферазата (ALT) и/или аспартат аминотрансферазата (AST) (приблизително три или повече пъти над горната нормална граница) е било наблюдавано при около 1% от пациентите в клиничните проучвания, които са лекувани с еторикоксиб до 1 година при доза 30, 60 и 90 mg дневно.

Пациентите със симптоми и/или признаци за чернодробна дисфункция или тези, при които е налице патологичен тест за оценка на чернодробната функция, следва да бъдат мониторирани. Ако се наблюдават признаци на чернодробна недостатъчност или персистират патологичните чернодробни тестове (три пъти над нормалната горна граница), лечението с еторикоксиб трябва да се прекрати.

Общи ефекти

Ако по време на лечението, при пациентите се влошат функциите на някоя от по-горе описаните системи, трябва да се вземат подходящи мерки и да се помисли за прекъсване на терапията с еторикоксиб. Трябва да се осъществява адекватно медицинско наблюдение по време на провеждането на лечение с еторикоксиб на пациенти в напреднала възраст и такива с налична бъбречна, чернодробна или сърдечна дисфункция.

Лечението с Etoricoxib трябва да се осъществява внимателно при дехидратирани пациенти. Препоръчва се предварителна рехидратация на такива пациенти преди да започне терапията с еторикоксиб.

Сериозни кожни реакции, някои от тях фатални, като ексфолиативен дерматит, синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некроза, са били докладвани много рядко във връзка с използването на НСПВС и някои селективни СОХ-2 инхибитори през пост-маркетинговото наблюдение (вж. точка 4.8). Пациентите са изложени на най-голям риск за появата на такива реакции в началото на терапията, като първата реакция се появява при повечето пациенти през първия месец от лечението. Сериозни реакции на свръхчувствителност (като анафилаксия и ангиоедем) са били съобщавани при пациенти приемащи еторикоксиб (вж. точка 4.8). Някои селективни СОХ-2 инхибитори са свързани с повишен риск от кожни реакции при пациенти, които са имали анамнеза за лекарствена алергия. Приемът на еторикоксиб трябва да бъде прекратен при първата проява на кожен обрив, лезия на лигавицата или други симптоми на свръхчувствителност.

Etoricoxib може да замаскира фебрилитет и други признаци на възпалителни заболявания.

Внимателно трябва да се подхожда при едновременно прилагане на еторикоксиб с варфарин или други орални антикоагуланти (вж. точка 4.5).

Използването на Etoricoxib, подобно на други лекарствени продукти, които потискат циклоксигеназната/ прастагландиновата синтеза, не се препоръчва при жени, които се опитват да забременеят (вж. точки 4.6, 5.1 и 5.3).

Таблетките ARCOXIA съдържат лактоза. Пациенти с рядко срещана наследствена непоносимост към галактоза, лактозна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакодинамични взаимодействия:

Перорални антикоагуланти: При пациентите с установена схема на лечение с варфарин, прилагането на еторикоксиб 120 mg дневно, беше свързано с приблизително 13% увеличение на протромбиновото време INR (International Normalized Ratio = международно нормализирано отношение). Затова пациентите, които се лекуват с перорални антикоагуланти, следва стриктно да бъдат мониторираны по отношение на протромбиновото време INR – особено в първите няколко дни, когато лечението с еторикоксиб започва или се променя дозата на лекарството (вж. точка 4.4).

Диуретици, AIIAs и ACE инхибитори: НСПВС може да намалят ефекта на диуретиците и другите антихипертензивни лекарства. При някои пациенти с увредена бъбречна функция (напр. дехидратирани пациенти или пациенти в напреднала възраст с увредена бъбречна функция) едновременното използване на ACE-инхибитори или ангиотензин II антагонисти и средства, които инхибират циклооксигеназата може да предизвика допълнително влошаване на бъбречната функция, включително развитие на остра бъбречна недостатъчност, което обикновено е обратимо. Този факт следва да се има предвид при пациенти, които взимат едновременно еторикоксиби ACE инхибитори или ангиотензин II антагонисти. Поради това, тази комбинация трябва да се прилага внимателно, особено при по-възрастни. Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани и трябва да се обсъди мониториране на бъбречната функция след започване на комбинираната терапия и периодично след това.

Ацетилсалицилова киселина: При проучване на здрави доброволци с постигнато равновесно състояние (steady state), еторикоксиб в доза 120 mg веднъж на ден не е повлиял антиагрегантната активност на ацетилсалициловата киселина (доза 81 mg веднъж на ден). Еторикоксиб може да се използва едновременно с ацетилсалицилова киселина дадена в доза за профилактика на сърдечно-съдови инциденти (ниска доза на ацетилсалицилова киселина, т.е. аспирин). Все пак едновременното прилагане на ацетилсалицилова киселина (ниска доза) с еторикоксиб може да увеличи честотата на улцерациите и другите усложнения от страна на СЧ в сравнение със случаите, когато Etoricoxib се използва самостоятелно. Не се препоръчва едновременното прилагане на Etoricoxib с по-високи от посочените за профилактика на сърдечно-съдови инциденти дози ацетилсалицилова киселина, както и с други НСПВС (вж. точки 5.1 и 4.4).

Циклоспорин и такролимус: Въпреки че това взаимодействие с еторикоксиб не е проучвано, се знае, че едновременното прилагане на циклоспорин или такролимус с НСПВС може да увеличи нефротоксичния ефект на двете лекарства - циклоспорин или такролимус. Бъбречната функция следва да бъде мониторирана, когато се прилага Etoricoxib в комбинация с някои от тези два лекарства.

Фармакокинетични взаимодействия

Ефектът на еторикоксиб върху фармакокинетиката на други лекарства



Литий: НСПВС намаляват бъбречната екскреция на литий, поради което се увеличава плазмената му концентрация. При необходимост трябва да се мониторира стриктно концентрацията на литий в кръвта и да се адаптира дозата на лития, докато се приема тази лекарствена комбинация, както и при спирането на НСПВС.

Метотрексат: Две проучвания са провеждани за изследване на ефекта на Etoricoxib в доза 60, 90 или 120 mg един път на ден в продължение на 7 дни при пациенти на лечение с метотрексат в доза от 7.5 до 20 mg веднъж седмично за лечение на ревматоиден артрит. Еторикоксиб при доза от 60 и 90 mg не е оказал ефект върху плазмената концентрация на метотрексат или бъбречния му клирънс. В едно проучване еторикоксиб в доза от 120 mg не е имал ефект, но в друго проучване при тази доза е увеличил плазмената концентрация на метотрексат с 28% и е намалил бъбречния клирънс на метотрексат с 13%. Препоръчва се мониториране за токсични ефекти на метотрексат, когато той се прилага в комбинация с еторикоксиб.

Перорални контрацептиви: Прилагането на etoricoxib едновременно с перорални контрацептиви, съдържащи 35 mcg ethinyl estradiol (EE) и 0,5 до 1 mg norethindrone в продължение на 21 дни, е увеличило площта (на устойчивото равновесие=steady state) под кривата AUC_{0-24ч} на EE с 37 %. Прилагането на ARCOXIA 120 mg със същият перорален контрацептив, едновременно или с интервал от 12 часа, е увеличило площта (на устойчивото равновесие=steady state) под кривата AUC_{0-24ч} за EE от 50 до 60 %; Това увеличение на концентрацията на EE следва да се има предвид, когато се избира перорален контрацептив, който да се използва по време на прилагането на etoricoxib. Увеличеното въздействие на EE може да повиши честотата на нежеланите реакции свързани с оралните контрацептиви (напр. Прояви на венозна тромбоемболия при рискови жени).

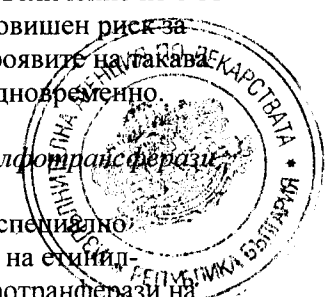
Хормоно-заместителна терапия(ХЗТ): Прилагането на еторикоксиб 120 mg заедно с хормоно-заместителна терапия съставена от конюгирани естрогени (0,625 mg PREMARIN®) в продължение на 28 дни, е увеличило площта (на устойчивото равновесие=steady state) под кривата AUC_{0-24ч} на неконюгирания estrone (41 %), equilin (76 %), и 17-β-estradiol (22 %). Ефектът на препоръчаните хронични дози еторикоксиб (30, 60 и 90 mg) не е бил проучен. Площите под кривата AUC_{0-24ч} на тези естрогенни съставки на PREMARIN® при едновременното му прилагане с еторикоксиб 120 mg са били наполовина, в сравнение с тези при самостоятелното прилагане на PREMARIN® и увеличаване на дозата от 0,625 mg на 1,25 mg. Клиничното значение на тези увеличения не е известно и по-високи дози на PREMARIN® не са били проучвани в комбинация с еторикоксиб. Тези повишения на естрогенната концентрация трябва да се имат предвид при избора на хормонална терапия след менопаузата, при прилагане заедно с еторикоксиб, защото експозицията на увеличени нива на естроген могат да увеличат риска от нежелани реакции, свързани с ХЗТ.

Преднизон/преднизолон: Според данните от проведените клинични проучвания за оценка на лекарствени взаимодействия, еторикоксиб не е оказал клинично значимо въздействие върху фармакокинетиката на преднизон/преднизолон.

Дигоксин: Еторикоксиб в доза 120 mg веднъж на ден в продължение на 10 дни при здрави доброволци не е променил площта (на устойчивото равновесие=steady state) под кривата AUC_{0-24ч} или бъбречното елиминиране на дигоксин. Наблюдавано е увеличение на C_{max} (максимална концентрация) за дигоксин (приблизително с 33 %). В повечето случаи това увеличение не е от съществено значение за повечето пациенти. Все пак пациентите, които са с повишен риск за дигоксинова интоксикация следва да бъдат наблюдавани/мониторирани за проявите на такава интоксикация, когато двете лекарства, еторикоксиби дигоксин, се прилагат едновременно.

Ефект на еторикоксиб върху лекарствата, които се метаболизират чрез сулфотрансферази

Еторикоксиб е инхибитор на сулфотрансферазата в човешкия организъм, по-специално SULT1E1 и е установено, че води до повишаване на серумната концентрация на етинил-естрадиола (EE). Доколкото познанието за ефектите върху множеството сулфотрансферази на настоящия етап е ограничено и клиничните последици от действието на множество лекарства



са непълни и продължават да бъдат обект на изследване. Трябва да се внимава, когато еторикоксиб се прилага едновременно с други лекарства, които се метаболизират главно от сулфотрансферазите (напр. таблетките салбутамол и миноксидил).

Ефект на еторикоксиб върху лекарствата, които се метаболизират от CYP-изоензимите

Въз основа на изследвания *in vitro*, еторикоксиб се очаква да инхибира цитохромите P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 или 3A4. Въз основа на проучване при здрави хора, прилагането на еторикоксиб доза 120 mg дневно, не е довело до промяна в активността на чернодробната CYP3A4, оценена чрез еритромициновия дихателен тест.

Ефект на други лекарства върху фармакокинетиката на еторикоксиб

Основният път на метаболизиране на еторикоксиб зависи от CYP-ензимите. CYP3A4 изглежда влияе върху метаболизма на Etoricoxib *in vivo*. *In vitro* проучванията показват, че CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 и CYP2C19 също могат да катализират основните процеси, но точна количествена оценка на съчастието им не е провеждана в условия *in vivo*.

Кетоназол: Кетоназолът е мощен инхибитор на CYP3A4. В доза 400 mg веднъж на ден в продължение на 11 дни при здрави доброволци не променя клинично значимо фармакокинетиката на Etoricoxib при еднократна доза от 60 mg (43 % увеличение на AUC).

Рифампицин: рифампицин е мощен индуктор на CYP-ензимите. Едновременното прилагане на еторикоксиб и рифампицин води до намаляване със 65 % на плазмените концентрации на Etoricoxib. Това може да доведе до рецидивирание на симптоматиката, за която се прилага еторикоксиб. Тъй като това естествено предполага увеличаване на дозата на лекарството, следва да се отбележи, че не са проучени дози на еторикоксиб по-високи от посочените за всяка индикация, когато се прилага едновременно с рифампицин. По тази причина не се и препоръчват по-високи дози (вж. точка 4.2).

Антиациди: Антиацидите не влияят върху фармакокинетиката на еторикоксиб в степен, която да е клинично значима.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Използването на Etoricoxib, подобно на други лекарствени продукти от групата на COX-2 инхибиторите, не се препоръчва при жени, които се опитват да забременеят.

Няма клинични данни за влияние на еторикоксиб върху протичането на бременността. Проучванията при животни са установили токсичен ефект върху репродуктивната функция (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при бременни жени не е известен. Еторикоксиб, както другите лекарствени продукти с инхибиращо действие върху синтезата на простагландините, може да предизвикат маточна слабост и преждевременно затваряне на Боталовия проток в последния триместър. Еторикоксиб е противопоказан за прилагане по време на бременност (вж. точка 4.3). Ако една жена забременее по време на лечението с еторикоксиб, той трябва да бъде спрян.

Кърмене:

Не е известно дали еторикоксиб се отделя в кърмата. Еторикоксиб се отделя в кърмата на плъховете. Жените, които ползват еторикоксиб не трябва да кърмят. (вж. точки 5.3 и 5.4)



4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефекта на еторикоксид върху способността да се шофира и да се работи с машини. Въпреки това пациентите, които имат оплаквания от замаяност, световъртеж или сънливост при употреба на еторикоксид трябва да избягват да шофират и да работят с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

В клиничните проучвания, безопасността от прилагането на еторикоксид е била оценена при 7152 души, включително 4614 пациенти с остеоартроза, ревматоиден артрит, хронична болка в кръста или анкилозиращ спондилит (приблизително 600 пациенти с остеоартроза или ревматоиден артрит са били лекувани в продължение на минимум една година).

При клиничните проучвания, профилът на нежеланите лекарствени реакции е бил сходен при пациенти с остеоартроза или ревматоиден артрит, лекувани с еторикоксид в продължение на една година или повече.

При клинично проучване за остър подагрозен артрит, пациентите са били лекувани със 120 mg дневна доза, в продължение на осем дни. Профилът на нежеланите лекарствени реакции при това проучване е бил в общи линии близък до този, наблюдаван при комбинираните проучвания за остеоартроза, ревматоиден артрит и хронична болка в кръста.

В програма за проследяване на сърдечносъдовата безопасност с обобщени данни от три контролирани с активен продукт за сравнение клинични изпитвания, 17 412 пациента с остеоартроза или ревматоиден артрит са лекувани с еторикоксид средно около 18 месеца. Данните за безопасност от тази програма са представени в точка 5.1

По време на клиничните проучвания са били установени следните нежелани лекарствени реакции с честота по-голяма от тази при прилагането на плацебо при пациенти с остеоартроза, ревматоиден артрит, хронична болка в кръста или анкилозиращ спондилит лекувани с еторикоксид 30mg, 60mg или 90mg; срок на лечение до 12 седмици или в проучванията по програмата MEDAL, или след предлагане на пазара.

[Много чести (>1/10), чести (>1/100, <1/10) нечести (>1/1 000, <1/100) редки (>1/10 000, <1/1 000) много редки (<1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)]

Инфекции и инфестации:

Нечести: гастроентерит, инфекции на горните дихателни пътища, уринарни инфекции.

Нарушения на имунната система:

Много редки: реакции на свръхчувствителност., включващи ангиоедем, анафилактични/анафилактоидни реакции, включително анафилактичен шок

Нарушения на метаболизма и храненето:

Чести: едем/задръжка на течности

Нечести: увеличение или намаление на апетита, увеличение на теллото.

Психиатрични нарушения:

Нечести: тревожност, депресия, намалена възможност за умствена работа.

Много редки: объркване, халюцинации

Нарушения на нервната система:

Чести: замаяност, главоболие.

Нечести: смущения във вкуса, безсъние, парестезия/хипестезия, сънливост.



Нарушения на очите:

Нечести: замъглено зрение, конюнктивит.

Нарушения на ухото и лабиринта:

Нечести: шум (звънтеж) в ушите, световъртеж.

Сърдечни нарушения:

Чести: палпитации

Нечести: предсърдно трептене⁺, застойна сърдечна недостатъчност, неспецифични промени в ЕКГ, миокарден инфаркт*

Съдови нарушения:

Чести: хипертония

Нечести: зачервяване, мозъчносъдови инциденти*, преходен исхемичен пристъп

Много редки: хипертонични кризи

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

Нечести: кашлица, диспнея, епистаксис.

Много редки: бронхоспазъм

Стомашно-чревни нарушения:

Чести: стомашно-чревни нарушения (например абдоминална болка, флатуленция, киселини), диария, диспепсия, епигастрален дискомфорт, гадене.

Нечести: подуване на корема, рефлукс, промени в перисталтиката, запек, съхнене на устата, стомашна/дуоденална язва, синдром на дразното дебело черво, езофагит, язви в устната кухина, повръщане, гастрит.

Много редки: пептични язви включващи перфорации и кървене от СЧ тракт (предимно при пациенти в напреднала възраст)

Хепато-билиарни нарушения:

Много редки: хепатит

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Чести: екхимози.

Нечести: оток на лицето, обрив сърбеж

Много редки: уртикария, синдром на Steven-Johnson, токсична епидермална некролиза.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

Нечести: мускулни крампи/спазми, болка/ригидност на мускулатурата.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:

Нечести: протеинурия

Многоредки: бъбречна недостатъчност, включително бъбречна недостатъчност, обикновено обратима след прекъсване на терапията (вж. точка 4.4)

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Чести: астения/умора, грипоподобно състояние.

Нечести: гръдна болка.

Изследвания:

⁺ На базата на данни от програмата MEDAL

* На базата на анализи от дългосрочни плацебо и активно контролирани клинични изпитвания, селективните COX инхибитори се свързват с повишен риск от сериозни тромботични артериални инциденти, включително миокарден инфаркт и инсулт. Повишението на абсолютния риск за такива инциденти е малко вероятно да превъзпита годишно, според съществуващите данни (нечесто).



Чести: увеличение на ALT, увеличение на AST.

Нечести: увеличение на уреята в кръвта, увеличение на креатин фосфокиназа (СРК), намаление на хематокрита, намаление на хемоглобина, хиперкалиемия, намаление на левкоцитите, намаление на тромбоцитите, увеличение на серумния креатинин, увеличение на пикочната киселина.

Редки: понижаване на серумен натрий

Следните сериозни нежелани лекарствени реакции са били наблюдавани при употребата на НСПВС и поради това не се изключват и за еторикоксиб: нефротоксичност в т. ч. интерстициален нефрит нефротичен синдром; хепатотоксичност, включително чернодробна недостатъчност, жълтеница и панкреатит.

4.9 Предозиране

По време на клинични проучвания еднократното прилагане на доза до 500 mg еторикоксиб и няколко дози до 150 mg/дн в продължение на 21 дни не са причинили токсичен ефект. Има съобщения за остро предозиране на еторикоксиб, макар че в повечето случаи не се съобщава за нежелани реакции. Най-често наблюдаваните нежелани реакции съответстват на профила за безопасност на еторикоксиб (като стомашно-чревни прояви, кардиоренални прояви).

В случай на предозиране е логично да се приложат обичайните поддържащи мерки, напр. отстраняване на нерезорбираната част от СЧ тракт, клинично проследяване, симптоматична терапия и друга, ако е необходима.

Еторикоксиб не е диализабилен чрез хемодиализа; не се знае дали еторикоксиб е диализабилен чрез перитонеална диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: противовъзпалителни и противоревматични продукти, нестероидни средства, коксиби

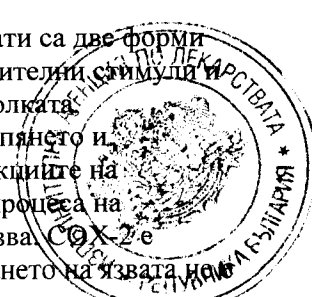
АТС код: M01 AH05

Механизъм на действие

Еторикоксиб е перорален селективен циклооксигеназа-2 (COX-2) инхибитор в рамките на клинично използвания дозов интервал.

По време на клиничните фармакологични проучвания е бил отчетен дозо-зависим ефект на ARCOXIA по отношение на инхибирането на COX-2, без да се инхибира COX-1 при дози до 150 mg дневно. Еторикоксиб не е инхибирал синтеза на простагландини в стомашната лигавица и не е повлиял функцията на тромбоцитите.

Циклооксигеназата е отговорна за произвеждането на простагландини. Познати са две форми COX-1 и COX-2. COX-2 е изоформата на ензима, която индуцира про-възпалителни стимули и се счита, че е основно отговорна за синтеза на простаноидни медиатори на болката, възпалението и температурата. COX-2 също така участва в овулацията, закрепването и затварянето на Боталовия проток, регулацията на бъбречната функция и функциите на централната нервна система (появата на температура, усещането за болка и процеса на разпознаване). Може също така да играе роля в процеса на заздравяване на язва. COX-2 е установен в тъканите около стомашни язви у хора, но връзката му с излекуването на язва не е установено.



Ефикасност

При пациентите с остеоартрит (ОА), еторикоксиб в доза 60 mg един път на ден значително облекчава болката и оценката на пациента за състоянието на заболяването. Тези благоприятни ефекти са били наблюдавани най-рано от втория ден на лечението и са се задържали до 52 седмици. Проучванията върху еторикоксиб 30mg един път дневно показват ефикасност превъзхождаща плацебо за 12 седмичен период на лечение (при сходна система за оценка като проучванията по-горе). При проучване с различни дози еторикоксиб 60mg дава значително по-изразено подобрене от 30mg по отношение на всички 23 първични крайни точки за период на лечение от 6 седмици. Дозата от 30mg не е била проучвана при остеоартрит на ръката.

При пациентите с ревматоиден артрит (РА), еторикоксиб в доза от 90 mg веднъж на ден, значимо е подобрил болковата симптоматика, възпалението и подвижността. Тези благоприятни ефекти са били поддържани през периода на лечение – до 12 седмици.

При пациентите с пристъпи на остър подагрозен артрит, лечението с еторикоксиб в доза 120 mg веднъж на ден в продължение на 8 дни, е довело до облекчение на умерена до силна болка и възпаление в ставите, както индометацин в доза 50 mg три пъти на ден. Облекчаването на болката е започнало най-рано на 4-ия час от началото на лечението.

При пациенти с анкилозираш спондилит еторикоксиб 90mg един път дневно дава значително подобрене по отношение на болка в гръбнака, възпаление, скованост и функционалност. Клиничният ефект от приложението на еторикоксиб се наблюдава още на втория ден от започване на лечението и се запазва през целия период на лечение от 52 седмици.

В клиничните проучвания специално насочени към оценка на бързината на настъпване на ефекта от еторикоксиб е било установено, че началото на действие настъпва на 24-та минута след приема.

Безопасност

Програма Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL)

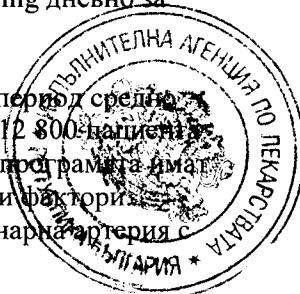
(Многонационална програма за продължително прилагане на еторикоксиб и диклофенак)

Програмата MEDAL е проспективна програма за проследяване на резултатите свързани със сърдечносъдовата (CV) безопасност на обобщени данни от три рандомизирани, двойно-слепи, срещу активна съставка контролирани изпитвания, проучването MEDAL, EDGE II и EDGE.

Проучването MEDAL е проучване с крайна точка, определена от CV резултатите при 17 804 пациента с ОА и 5 700 с РА лекувани с еторикоксиб 60 (ОА) или 90 mg (ОА и РА) или диклофенак 150 mg дневно за период средно от 20,3 месеца (максимум 42,3 месеца, медиана 21,3 месеца). В това изпитване се отчитат само сериозни нежелани реакции и преустановяване на участието поради каквато и да е нежелана реакция.

Проучванията EDGE и EDGE II сравняват стомашно-чревната поносимост на еторикоксиб и диклофенак. Проучването EDGE включва 7111 пациента с ОА лекувани с доза еторикоксиб от 90 mg дневно (1,5 пъти дозата препоръчителна за ОА) или диклофенак 150 mg дневно за период средно 9,1 месеца (максимум 16,6 месеца, медиана 11.4 месеца). Проучването EDGE II включва 4086 пациента с РА лекувани с еторикоксиб 90 mg дневно или диклофенак 150 mg дневно за период средно 19,2 месеца (максимум 33,1 месеца, медиана 24 месеца).

В обобщената програма MEDAL 34 701 пациента с ОА или РА са лекувани за период средно 17,9 месеца (максимум 42,3 месеца, медиана 16,3 месеца) като приблизително 12 800 пациенти провеждат лечение по-продължително от 24 месеца. Пациентите, участващи в програмата имат като изходно състояние различни сърдечно-съдови и стомашно-чревни рискови фактори. Пациентите с анамнеза за неотдавнашен инфаркт на миокарда, байпас на коронарна артерия с



присадка или перкутанна коронарна интервенция в предходните 6 месеца преди включването не се допускат до участие. В проучванията е разрешено използването на гастропротективни продукти и ниска доза аспирин.

Обща безопасност:

Няма значителни разлики между еторикоксид и диклофенак в честотата на сърченосъдовите тромботични прояви. Кардиоренални нежелани реакции се наблюдават по-често при еторикоксид отколкото при диклофенак, и тези ефекти са доза-зависими (вижте специфичните резултати по-долу).

Стомашно-чревните и чернодробни нежелани реакции се наблюдават значително по-често при диклофенак отколкото при еторикоксид. Честотата на нежеланите реакции при EDGE и EDGE II и на нежеланите реакции преценени като сериозни или водещи до прекратяване участие в проучването MEDAL е по-висока при еторикоксид в сравнение с диклофенак.

Сърдечно-съдови резултати за безопасността:

Честотата на потвърдените тромботични сърдечно-съдови (CV) сериозни нежелани реакции (включващи сърдечни, съдово-мозъчни и периферно-съдови прояви) е сравнима за еторикоксид и диклофенак (вж. Таблица 1). Няма статистически значими разлики в честотата на тромботичните събития между еторикоксид и диклофенак при всички анализирани подгрупи, включително различни категории пациенти в цялата гама на изходния сърдечносъдов риск. Когато се разглеждат поотделно, относителните рискове за потвърдени тромботични кардиоваскуларни нежелани реакции при еторикоксид 60mg или 90mg в сравнение с диклофенак 150mg са подобни.

Таблица 1: Честота на потвърдени СС събития (Пулова програма MEDAL)

	Еторикоксид (N=16819) 25 836 пациент- години	Диклофенак (N=16483) 24 766 пациент- години	Сравнение между лекуваните групи
	Честота [†] (95% CI)	Честота [†] (95% CI)	Относителен риск (95% CI)
Потвърдени тромботични сърдечносъдови сериозни нежелани реакции			
По протокол	1,24 (1,11 1,38)	1,30 (1,17 1,45)	0,95 (0,81 1,11)
Намерение за третиране	1,25 (1,14 1,36)	1,19 (1,08 1,30)	1,05 (0,93 1,19)
Потвърдени сърдечни събития			
По протокол	0,71 (0,61 0,82)	0,78 (0,68 0,90)	0,90 (0,74 1,10)
Намерение за третиране	0,69 (0,61 0,78)	0,70 (0,62 0,79)	0,99 (0,84 1,17)
Потвърдени мозъчносъдови събития			
По протокол	0,34 (0,28 0,42)	0,32 (0,25 0,40)	1,08 (0,80 1,46)
Намерение за третиране	0,33 (0,28 0,39)	0,29 (0,24 0,35)	1,12 (0,87 1,44)
Потвърдени периферни съдови събития			
По протокол	0,20 (0,15 0,27)	0,22 (0,17 0,29)	0,92 (0,63 1,35)
Намерение за третиране	0,24 (0,20 0,30)	0,23 (0,18 0,28)	1,08 (0,81 1,44)

[†] Събития на 100 пациент-години; CI=интервал на доверителност
N=общ брой пациенти, включени в популацията по протокол

По протокол: всички събития по време на лечение с изпитваните медикаменти или до 14 дни след преустановяването му (изключени: пациенти приели < 75% от изпитваното лечение или приемали нерегламентирани към проучването



>10% от времето).

Намерение за третиране: всички потвърдени събития до края на изпитването (включително пациенти потенциално изложени на невключени в проучването интервенции след прекратяване на изпитваното лечение). Общ брой рандомизирани пациенти, n= 17 412 на еторикоксиб и 17 289 на диклофенак.

СС смъртност, както и общата смъртност са сходни при групите лекувани с еторикоксиб и диклофенак.

Кардио-ренални прояви:

Приблизително 50% от пациентите включени в проучването MEDAL са с анамнеза за изходна хипертония. В това проучване честотата на прекратяване на участието поради свързани с хипертония нежелани реакции е статистически значимо по-висока за еторикоксиб в сравнение с диклофенак. Честотата на застойна сърдечна недостатъчност като нежелана реакция (прекратявания и сериозни реакции) се проявява еднакво при еторикоксиб 60 mg в сравнение с диклофенак 150 mg, но е по-висока при еторикоксиб 90 mg в сравнение с диклофенак 150 mg (статистически значима за 90mg еторикоксиб спрямо 150mg диклофенак при групата в MEDAL с ОА). Честотата на потвърдените прояви на нежелани реакции свързани със застойна сърдечна недостатъчност (прояви, които са сериозни и водят до хоспитализация или посещение в спешно отделение) е незначимо по-висока при еторикоксиб в сравнение с диклофенак 150 mg, като този ефект е доза зависим. Честотата на прекратяванията поради свързани с оток нежелани реакции е по-висока при еторикоксиб отколкото при диклофенак 150 mg, и този ефект е доза-зависим (статистически значим за еторикоксиб 90 mg, но не за еторикоксиб 60 mg).

Кардиореналните резултати при EDGE и EDGE II съответстват на описаните при проучването MEDAL.

В отделните проучвания от програмата MEDAL върху еторикоксиб (60 mg или 90 mg), абсолютната честота на прекратяванията в която и да е от групите е до 2,6 % за хипертония, до 1,9 % за оток и до 1,1 % за застойна сърдечна недостатъчност, като по-висока честота на прекратявания има при еторикоксиб 90 mg отколкото при еторикоксиб 60 mg.

Програма MEDAL – резултати за стомашно-чревна поносимост:

Значително по-ниска честота на прекратяване на лечението поради каквото и да е клинично (напр. диспепсия, коремна болка, язва) СЧ нежелана реакция се наблюдава при еторикоксиб в сравнение с диклофенак във всяко от трите проучвания съставляващи програмата MEDAL. Честотата на прекратяване поради нежелана СЧ реакция на сто пациент-години за целия период на проучване е както следва: 3,23 за еторикоксиб и 4,96 за диклофенак в проучването MEDAL; 9,12 за еторикоксиб и 12,28 за диклофенак в проучването EDGE; и 3,71 за еторикоксиб и 4,81 за диклофенак в проучването EDGE II.

Програма MEDAL – резултати за стомашно-чревна безопасност:

Общите горни СЧ прояви се определят като перфорации, язви и кървене. Подгрупата общи горни СЧ прояви определени като усложнени включва перфорации, обструкции и усложнено кървене; подгрупата общи горни СЧ прояви определени като неусложнени включва неусложнено кървене и неусложнени язви. Значително по-ниска честота на общи горни СЧ прояви се наблюдава при еторикоксиб в сравнение с диклофенак. Няма значима разлика между еторикоксиб и диклофенак в честотата на усложнените прояви. За подгрупата на кръвоизливи от горния СЧ тракт (усложнени и неусложнени комбинирани), няма значима разлика между еторикоксиб и диклофенак. Ползата от приложението по отношение на горния СЧ тракт на еторикоксиб в сравнение с диклофенак не е статистически значима за пациенти, приемащи едновременно ниска доза аспирин (приблизително 33 % от пациентите).

Честотата на сто пациент-години потвърдени усложнени и неусложнени клинични прояви от горния СЧ тракт (перфорации, язви и кървене (PUB)) е 0,67 (95 % CI 0,57, 0,77) за еторикоксиб

и 0,97 (95 % CI 0,85, 1,10) за диклофенак, доказваща относителен риск от 0,69 (95 % CI 0,57, 0,83).

Определена е честотата на потвърдените горни СЧ прояви при пациенти в напреднала възраст като най-голямо намаление се наблюдава при пациенти на възраст ≥ 75 години (1,35 [95 % CI 0,94, 1,87] срещу 2,78 [95 % CI 2,14, 3,56] прояви на сто пациенто години съответно за еторикоксиб и диклофенак).

Честотата на потвърдените прояви от долния СЧ тракт (перфорация на тънки и дебело черво, обструкция или кръвоизлив, (POB)) не показва значителна разлика между еторикоксиб и диклофенак.

Програма MEDAL – резултати за чернодробна безопасност:

Еторикоксиб се свързва със статистически значима по-ниска честота на прекратяване поради чернодробно свързани нежелани реакции в сравнение с диклофенак. В обобщената програма MEDAL, 0,3% от пациентите на еторикоксиб и 2,7 % от тези на диклофенак прекратяват поради свързана с черния дроб нежелана реакция. Честотата на сто пациент-години е 0,22 за еторикоксиб и 1,84 за диклофенак (p -стойност $< 0,001$ за еторикоксиб спрямо диклофенак). В същото време повечето от нежеланите чернодробно проявени реакции в програмата MEDAL не са сериозни.

Допълнителни данни за тромботична сърдечно-съдова безопасност

В клинични проявях извън тези от програмата MEDAL, приблизително 3100 пациента са лекувани с еторикоксиб ≥ 60 mg дневно за 12 или повече седмици. Не се наблюдава видима разлика в честотата на потвърдените сериозни тромботични сърдечно-съдови прояви между пациентите на еторикоксиб ≥ 60 mg, плацебо или не-напроксенови НСПВС. В същото време, честотата на тези прояви е по-висока при пациентите получавали еторикоксиб в сравнение с тези получавали напроксен 500 mg два пъти дневно. Разликата в антитромбоцитната активност между някои COX-1 потискащи НСПВС и селективни COX-2 инхибитори може да е от клинично значение при пациенти, рискови за тромбоемболични прояви. Селективните COX-2 инхибитори намаляват формирането на системен (и поради това възможно ендотелиален) простациклин, без да засягат тромбосана на тромбоцитите. Клиничното значение на тези наблюдения не е определено.

Допълнителни данни за стомашно-чревна безопасност

В две 12-седмични, двойно слепи с прилагане на ендоскопия проучвания, кумулативната честота на улцерациите в ГИТ е била сигнификантно по-ниска при пациентите лекувани с еторикоксиб в доза 120 mg един път на ден, отколкото при пациентите, лекувани с напроксен 500 mg два пъти на ден или ибупрофен 800 mg три пъти на ден. Еторикоксиб е бил с по-висока честота на улцерациите в сравнение с плацебо.

Проучване на бъбречната функция при пациенти в напреднала възраст

Рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано, паралелно-групово проучване е оценило ефектите от 15 дневно лечение с еторикоксиб (90 mg), celecoxib (200 mg два пъти дневно), паргохеп (500 mg два пъти дневно) и плацебо, върху уринната натриева екскреция, кръвното налягане и други параметри на бъбречната функция, при пациенти на възраст между 60 и 85 години на диета от 200-mEq натрий дневно. Еторикоксиб, целекоксиб и напроксен са имали сходни ефекти върху уринната натриева екскреция през 2-седмичният период на лечение. Всички са довели до повишаване на систолното кръвно налягане в сравнение с плацебо, въпреки че еторикоксиб обаче се свързва със статистически значимо повишение на 14-я ден в сравнение с celecoxib и паргохеп (средната промяна спрямо изходното ниво на систоличното артериално налягане: еторикоксиб 1,1 mmHg, целекоксиб 2,4 mmHg, напроксен 3,6 mmHg).

5.2 Фармакокинетични свойства



Абсорбция

Перорално приложен еторикоксиб се абсорбира добре. Абсолютната бионаличност е приблизително 100%. След 120 mg веднъж на ден до постигане на устойчиво равновесие (steady state), пикова плазмена концентрация (средна $C_{max} = 3,6 \mu\text{g/ml}$) е наблюдавана приблизително 1 час (T_{max}) след приложението при възрастни пациенти на гладно. Средно геометричната ППК $0-24\text{hr}$ ($AUC_{0-24\text{hr}}$) беше $37,8 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$. Фармакокинетиката на еторикоксиб е линейна в рамките на клиничния дозов интервал.

Приема с храна богата на мазнини не е довел до промяна в степента на абсорбция на Etoricoxib след приложение на доза от 120 mg. Скоростта на абсорбцията е била повлияна в следните граници-36 % намаление на C_{max} и увеличение на T_{max} с 2 часа. Тези данни не са били сметени за клинично значими. В клиничните проучвания Etoricoxib е бил взиман независимо от приема на храна.

Разпределение

Еторикоксиб се свързва с плазмените протеини в приблизително 92 % при концентрации от 0,05 до $5 \mu\text{g/ml}$. Обемът на разпределение при устойчиво равновесие (V_{dss}) е бил приблизително 120 l - при хората.

Еторикоксиб преминава плацентарната бариера при плъхове и зайци; хематоенцефалната бариера - при плъхове.

Метаболизъм

Еторикоксиб се метаболизира напълно като < 1 % от дозата се установява в урината под формата на изходното лекарство. Основният път на метаболизиране с формиране на 6'-хидроксиметил дериват се катализира от CYP-ензимите. CYP3A4 вероятно допринася за метаболизирането на Etoricoxib *in vivo*. *In vitro* проучванията установяват, че CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 и CYP2C19 също може да катализират основната метаболитна верига, но техните количествени отношения *in vivo* не са били обект на проучване.

Идентифицирани са пет метаболита при човека. Основният метаболитен продукт е 6'-карбоксил киселинен дериват на еторикоксиб, образуван чрез по-нататъшно окисление на 6'-хидроксиметил производното. Тези основни метаболитни продукти или нямат измерима активност, или са слабо активни като COX-2 инхибитори. Нито един от тези метаболити не е инхибирал COX-1.

Елиминиране

След прилагането на еднократна, маркирана с радиоизотоп доза от 25-mg еторикоксиб интравенозно на здрави индивиди, 70 % от радиоактивността е била установена в урината и 20 % във фекалиите, главно под формата на метаболити. По-малко от 2 % беше установена под формата на непроменено лекарство.

Елиминирането на еторикоксиб става предимно чрез метаболизиране и последваща ренална екскреция. Концентрации на устойчиво равновесие на еторикоксиб се установяват в рамките на седем дни при еднократно прилагане на доза от 120 mg, при отношение на кумулиране приблизително 2, отговарящо на време на полуживот от приблизително 22 часа. Плазменият клирънс след интравенозна доза от 25-mg е приблизително 50 ml/min.

Специални групи пациенти

Пациенти в напреднала възраст: Фармакокинетиката при пациенти в напреднала възраст (възраст ≥ 65 години) е близка до тази при младите.

Пол: Не се установява разлика във фармакокинетиката при мъже и жени.



Чернодробна недостатъчност: При пациентите с лека степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh –индекс = 5-6), прилагането на Etoricoxib в доза 60 mg веднъж на ден е довело до приблизително 16 % по-голяма средна ППК в сравнение със здравите индивиди на същия дозов режим. При пациентите с умерена степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh-индекс 7-9), прилагането на Etoricoxib в доза 60 mg *през ден* е довело до средна ППК, близка до тази на здравите индивиди при дозов режим от 60 mg дневно. Няма клинични и фармакокинетични данни за пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh-индекс ≥ 10) (вж. точки 4.2 и 4.3).

Бъбречна недостатъчност: Фармакокинетиката при еднократна доза от 120 mg еторикокиб, приложена на пациенти с умерена до тежка по степен бъбречна недостатъчност и такива с крайна фаза на бъбречно заболяване на хемодиализа, не се е различавала значимо спрямо тази при здрави индивиди. Хемодиализата е имала малък принос по отношение на елиминирането (диализен клирънс припл. 50 ml/min). (вж. точки 4.3 и 4.4.)

Употреба в педиатрията: Фармакокинетиката на еторикокиб при деца (възраст < 12 години) не е изследвана.

При фармакокинетично проучване (n=16) проведено сред подрастващи (възраст от 12 до 17 години) фармакокинетиката при подрастващите с тегло от 40 to 60 kg при доза на еторикокиб от 60 mg веднъж на ден и при подрастващите с тегло >60 kg (доза на еторикокиб 90 mg веднъж на ден) е била близка до тази на възрастни, получили еторикокиб в доза 90 mg веднъж на ден. Безопасността и ефективността на еторикокиб в педиатрията не са изследвани (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

В предклиничните проучвания с еторикокиб не е била установена генна токсичност. Еторикокиб не е бил канцерогенен при мишки. Плъховете са развили хепатоцелуларен и тиреоиден фоликулоцелуларен аденом при дозировка >2-пъти дневната доза за хора [90 mg] и системна ежедневна експозиция в продължение на приблизително 2 години. Хепатоцелуларният и тиреоидният фоликулоцелуларни аденоми, наблюдавани при плъховете, са били сметени за резултат на специфичен за плъховете механизъм, свързан с индукция на чернодробните СУР-ензими. Не е установено Еторикокиб да предизвиква индукция на чернодробния СУРЗА ензим при хората.

Гастроинтестиналната токсичност на еторикокиб при плъхове се увеличава с дозата и времето на експозиция. В проучване за токсичността на еторикокиб продължило 14 седмици, улцерации на СЧ тракт са били наблюдавани при експозиция, надхвърляща тази при човек с прилагането на терапевтичната доза. При проучванията за токсичност в продължение на 53 и 106 седмици, язви в СЧ тракт са били наблюдавани също така при експозиции, сравними с тези при хора с прилагане на терапевтичната доза. При кучета бъбречни и гастроинтестинални аномалии са били наблюдавани при висока дозова експозиция.

Еторикокиб не е показал тератогенност при проучвания за репродуктивна токсичност, проведени върху плъхове с доза 15 mg/kg/дневно (това е приблизително 1,5 пъти над дневната доза за хора [90 mg] при системна експозиция). При зайци е наблюдавано свързано с лечението повишение на сърдечно-съдовите малформации при нива на експозиция под клиничната експозиция при дневната доза за хората (90 mg) Въпреки това, не са наблюдавани свързани с лечението външни малформации или промени във феталния скелет. При плъховете и зайците е наблюдавано дозо-зависимо увеличение на постимплантационна загуба при експозиция, еквивалентна на или 1,5 пъти по-голяма от тази при хората (вж. точки 4.3 и 4.6.).

Еторикокиб се екскретира в млякото на плъховете при лактация, като концентрациите са приблизително два пъти над тези в плазмата. Теглото на кученцата е намаляло при храненето с мляко от кучки, които са получавали Etoricoxib по време на лактация.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ



6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:

Калциев хидрогенфосфат, безводен
Кроскармелоза натрий
Магнезиев стеарат
Микрокристална целулоза

Обвивка на таблетката:

Пчелен восък
Лактоза монохидрат
Хипромелоза
Титаниев диоксид (E171)
Глицерол триацетат
Таблетките от 30, 60 и 120mg съдържат също индигокармин (E132) и жълт железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Не са известни.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Бутилки: Съхранявайте в плътно затворена опаковка, за да предпазите от влага.

Блистери: Съхранявайте лекарството в оригиналната му опаковка, за да предпазите от влага.

6.5 Данни за опаковката

Алуминиево фолио (двойно), блистери в опаковка със 7 и 14 таблетки
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Бул. "Н. Вапцаров" № 55
ЕКСПО 2000, ет. 1, източно крило, сектори Б1 и Б2, София
България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Февруари 2009

Остър подагрозен артрит:

Препоръчаната доза е 120 mg веднъж на ден. еторикоксиб в доза 120 mg трябва да се взима само за овладяване на острата болкова симптоматика. По време на клинични проучвания за лечение на остър подагрозен артрит, Etoricoxib е бил даван в продължение на 8 дни.

Анкилозиращ спондилит

Препоръчаната доза е 90mg веднъж дневно.

Дози, надхвърлящи препоръчаните за отделните индикации или не са показали по-голяма ефикасност, или не са били проучвани. Затова:

Дозата за ОА, не трябва да надвишава 60 mg дневно.

Дозата за РА и анкилозиращ спондилит не трябва да надвишава 90 mg дневно.

Дозата за остър подагрозен артрит не трябва да надвишава 120 mg дневно, като лечението се ограничава максимум до 8 дни.

Пациенти в напреднала възраст:

Не се налага коригиране на дозата при пациенти в напреднала възраст. Както при други лекарства приложението при пациенти в напреднала възраст следва да става внимателно (вж. точка 4.4)

Чернодробна недостатъчност:

Независимо от индикацията при пациентите с лека степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh индекс 5-6) не трябва да се надвишава доза от 60 mg веднъж на ден. При пациентите с умерена степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh индекс 7-9) независимо от индикацията дозата от 60 mg *през ден* не трябва да бъде надхвърляна; може да се прецени и приложение на 30mg един път дневно

Клиничният опит е ограничен, особено при пациентите с умерена степен на чернодробно увреждане и затова е необходимо внимание. Няма клиничен опит при пациенти с тежка по степен чернодробна недостатъчност (Child-Pugh-индекс ≥ 10); затова прилагането на лекарството в такива случаи е противопоказано (вж. точки 4.3, 4.4. и 5.2).

Бъбречна недостатъчност:

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с креатининов клирънс ≥ 30 ml/min (вж. точка 5.2). Използването на еторикоксиб при пациенти с креатининов клирънс < 30 ml/min е противопоказано (вж точки 4.3 и 4.4).

Педиатрични пациенти:

еторикоксиб е противопоказан за употреба при деца и подрастващи на възраст под 16 години (вж. точка 4.3).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активната съставка или някоя от помощните съставки (вж. точка 6.1)
Активна пептична язва или активно кървене от стомашно-чревния (СЧ) тракт.

Пациенти, с прояви на бронхоспазъм, остър ринит, носни полипи, ангионевротичен едем, уртикария или алергични реакции след прием на ацетилсалицилова киселина или НСПВС включително COX-2 (циклооксигеназа-2) инхибитори.

Бременност и кърмене (вж точки 4.6 и 5.3).

Тежка чернодробна недостатъчност (серумен албумин < 25 g/l или Child-Pugh индекс ≥ 10).

Изследван бъбречен креатининов клирънс < 30 mL/min.



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

АРКОКСИЯ 30 mg филмирани таблетки
ARCOXIA 30 mg film-coated tablet ζ

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 30 mg еторикоксиб.

Помощно вещество:
30mg: лактоза 1,4mg

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

30 mg таблетки: синьо-зелени, с форма на ябълка двойно-изпъкнали таблетки с надпис '101' върху едната страна и 'АСХ 30' върху другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1 Терапевтични показания**

За симптоматично лечение на болка и възпаление при остеоартроза (ОА), ревматоиден артрит (РА), анкилозиращ спондилит и на болката и възпалителната симптоматика при остър подагрозен артрит.

Решението да се предпише селективен COX-2 инхибитор, трябва да се базира на цялостна преценка на индивидуалните рискове за пациента (вж. точки 4.3; 4.4).

4.2 Дозировка и начин на приложение

ARCOXIA се взима през устата и може да бъде вземан на гладно или по време на хранене. Ефектът на ARCOXIA може да настъпи по-бързо, когато се вземе на гладно. Това трябва да се има предвид, когато е необходимо да се постигне бързо повлияване на симптоматиката.

Тъй като сърдечно-съдовите рискове при еторикоксиб могат да се увеличат с дозата и продължителността на приложение, следва да се използва максимално ниската доза и максимално кратък период на приложение. Периодично следва да се прави преценка на нуждите на пациента от симптоматично облекчение и отговор на лечението, особено при пациенти с остеоартрит (вж. точки 4.3, 4.4, 4.8 и 5.1)

Остеоартрит:

Препоръчваната доза е 30 mg веднъж дневно. При някои пациенти с недостатъчно облекчение на симптоматиката повишаване на дозата на 60 mg един път дневно може да повиши ефикасността. При липса на терапевтичен ефект следва да се прецени използването на други терапевтични възможности.

Ревматоиден артрит:

Препоръчваната доза е 90 mg веднъж на ден.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20100552
Разрешение №	1-10627 07.09.2010
Одобрение №	/



Задръжка на течности, оток и хипертония

Задръжка на течности, оток и хипертония са били наблюдавани при пациентите на лечение с Etoricoxib подобно на случаите при лечение с други лекарства, за които се знае, че потискат простагландиновата синтеза. Всички нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), включително Etoricoxib, могат да се свържат с ново появила се или рекурентна застойна сърдечна недостатъчност. За информация относно определяния от дозата отговор при еторикоксиб (вж. точка 5.1). Внимателно трябва да се подхожда към пациентите с анамнеза за сърдечна недостатъчност, левокамерна дисфункция, хипертония както и към пациентите с предхождащ оток по други причини. Ако има клинични данни за влошаване на състоянието на тези пациенти, следва да се предприемат подходящи мерки, в това число и прекратяване на лечението с еторикоксиб.

Еторикоксиб може да бъде свързан с проява на по-честа и тежка хипертония в сравнение с други НСПВС и селективни COX-2 инхибитори, особено при високи дози. Поради това хипертонията трябва да бъде контролирана преди лечението с еторикоксиб и трябва да се обърне особено внимание на проследяване на кръвното налягане по време на лечението с еторикоксиб. Кръвното налягане следва да бъде контролирано до две седмици от започване на лечението и периодично след това. Ако кръвното налягане значително се повиши трябва да се помисли за алтернативно лечение.

Ефекти върху черния дроб

Повишаване на аланин аминотрансферазата (ALT) и/или аспартат аминотрансферазата (AST) (приблизително три или повече пъти над горната нормална граница) е било наблюдавано при около 1% от пациентите в клиничните проучвания, които са лекувани с еторикоксиб до 1 година при доза 30, 60 и 90 mg дневно.

Пациентите със симптоми и/или признаци за чернодробна дисфункция или тези, при които е налице патологичен тест за оценка на чернодробната функция, следва да бъдат мониторирани. Ако се наблюдават признаци на чернодробна недостатъчност или персистират патологичните чернодробни тестове (три пъти над нормалната горна граница), лечението с еторикоксиб трябва да се прекрати.

Общи ефекти

Ако по време на лечението, при пациентите се влошат функциите на някоя от по-горе описаните системи, трябва да се вземат подходящи мерки и да се помисли за прекъсване на терапията с еторикоксиб. Трябва да се осъществява адекватно медицинско наблюдение по време на провеждането на лечение с еторикоксиб на пациенти в напреднала възраст и такива с налична бъбречна, чернодробна или сърдечна дисфункция.

Лечението с Etoricoxib трябва да се осъществява внимателно при дехидратирани пациенти. Препоръчва се предварителна рехидратация на такива пациенти преди да започне терапията с еторикоксиб.

Сериозни кожни реакции, някои от тях фатални, като ексфолиативен дерматит, синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некроза, са били докладвани много рядко във връзка с използването на НСПВС и някои селективни COX-2 инхибитори през пост-маркетинговото наблюдение (вж точка 4.8). Пациентите са изложени на най-голям риск за появата на такива реакции в началото на терапията, като първата реакция се появява при повечето пациенти през първия месец от лечението. Сериозни реакции на свръхчувствителност (като анафилаксия и ангиоедем) са били съобщавани при пациенти приемащи еторикоксиб (вж. точка 4.8). Някои селективни COX-2 инхибитори са свързани с повишен риск от кожни реакции при пациенти които са имали анамнеза за лекарствена алергия. Приемът на еторикоксиб трябва да бъде прекратен при първата проява на кожен обрив, лезия на лигавицата или други симптоми на свръхчувствителност.

Etoricoxib може да замаскира фебрилитет и други признаци на възпалителни заболявания.

Деца и подрастващи под 16 годишна възраст.

Възпалителни заболявания на червата.

Застойна сърдечна недостатъчност (NYHA II-IV).

Пациенти с хипертония, чието кръвно налягане е трайно увеличено над 140/90 mmHg и не е било адекватно контролирано.

Установена исхемична болест на сърцето, заболявания на периферните артериални съдове и/или мозъчносъдово заболяване.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ефекти върху гастроинтестиналната система

Усложнения от горните отдели на стомашно-чревния тракт (перфорации, язви или кървене (PUBs), някои от които с фатален изход, са настъпили при пациенти лекувани с еторикоксиб.

Внимателно трябва да се подхожда при пациенти с риск от развитие на стомашно-чревни усложнения от НСПВС: пациенти в напреднала възраст, пациенти приемащи едновременно и други НСПВС или ацетилсалицилова киселина, или пациенти с прекарани стомашно-чревни заболявания, като язва и СЧ кървене.

Има допълнително увеличаване на риска от стомашно-чревни нежелани лекарствени реакции (стомашно-чревна язва или други стомашно-чревни усложнения), когато еторикоксиб се приема заедно с ацетилсалицилова киселина (дори и в ниски дози). Значителна разлика по отношение на стомашно-чревната безопасност, между селективните COX-2 инхибитори + ацетилсалициловата киселина спрямо НСПВС + ацетилсалициловата киселина, не е била демонстрирана в дългосрочни клинични проучвания (вж точка 5.1).

Ефекти върху сърдечносъдовата система

Клинични проучвания предполагат, че лекарственият клас на селективните COX-2 инхибитори, може да бъде свързан с риск от тромботични инциденти (особено миокарден инфаркт (МИ) и инсулт), в сравнение с плацебо и някои НСПВС. Сърдечносъдовите рискове при прилагането на еторикоксиб могат да нараснат с увеличаване на дозата и продължителността на прилагане, поради което трябва да се използват най-ниските ефективни дози, за най-кратък период от време. Необходимостта на пациента от симптоматично облекчаване и отговор спрямо терапията, трябва да бъде периодично преоценявана, особено при пациенти с остеоартрит (вж. точки 4.2; 4.3; 4.8 и 5.1).

Пациенти със значителни рискови фактори за сърдечносъдови инциденти (например хипертония, хиперлипидемия, диабет, тютюнопушене), трябва да бъдат лекувани с еторикоксиб след внимателно обмисляне (вж. точка 5.1).

COX-2 селективните инхибитори не заместват ацетилсалициловата киселина (аспирина) при профилактика на сърдечносъдови тромбоемболични заболявания, поради липсата на антиагрегантен ефект. Поради това антиагрегантната терапия не трябва да бъде прекъсвана (вж раздели 4.5 и 5.1).

Ефекти върху бъбреците:

Бъбречните простагландини може да имат важна роля в поддържането на бъбречната перфузия. Затова при наличието на компрометирана бъбречна перфузия, прилагането на Еторикоксиб може да предизвика вторично, посредством намаляване на производството на простагландини редуциране на бъбречния кръвоток и увреждане на бъбречната функция. Пациентите с висок риск в това отношение са тези, които имат предхождащо значимо увреждане на бъбречната функция, некомпенсирана сърдечна недостатъчност или цироза. При такива пациенти следва да се има предвид мониторирането на бъбречната функция.

Литий: НСПВС намаляват бъбречната екскреция на литий, поради което се увеличава плазмената му концентрация. При необходимост трябва да се мониторира стриктно концентрацията на литий в кръвта и да се адаптира дозата на лития, докато се приема тази лекарствена комбинация, както и при спирането на НСПВС.

Метотрексат: Две проучвания са провеждани за изследване на ефекта на Etoricoxib в доза 60, 90 или 120 mg един път на ден в продължение на 7 дни при пациенти на лечение с метотрексат в доза от 7.5 до 20 mg веднъж седмично за лечение на ревматоиден артрит. Еторикоксиб при доза от 60 и 90 mg не е оказал ефект върху плазмената концентрация на метотрексат или бъбречния му клирънс. В едно проучване еторикоксиб в доза от 120 mg не е имал ефект, но в друго проучване при тази доза е увеличил плазмената концентрация на метотрексат с 28% и е намалил бъбречния клирънс на метотрексат с 13%. Препоръчва се мониториране за токсични ефекти на метотрексат, когато той се прилага в комбинация с еторикоксиб.

Перорални контрацептиви: Прилагането на etoricoxib едновременно с перорални контрацептиви, съдържащи 35 mcg ethinyl estradiol (EE) и 0,5 до 1 mg norethindrone в продължение на 21 дни, е увеличило площта (на устойчивото равновесие=steady state) под кривата AUC_{0-24ч} на EE с 37 %. Прилагането на ARCOXIA 120 mg със същият перорален контрацептив, едновременно или с интервал от 12 часа, е увеличило площта (на устойчивото равновесие=steady state) под кривата AUC_{0-24ч} за EE от 50 до 60 %; Това увеличение на концентрацията на EE следва да се има предвид, когато се избира перорален контрацептив, който да се използва по време на прилагането на etoricoxib. Увеличеното въздействие на EE може да повиши честотата на нежеланите реакции свързани с оралните контрацептиви (напр. Прояви на венозна тромбоемболия при рискови жени).

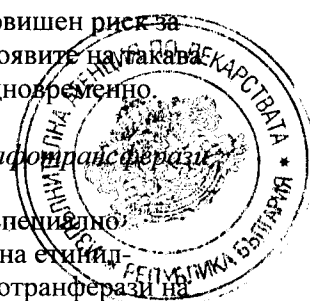
Хормоно-заместителна терапия(ХЗТ): Прилагането на еторикоксиб 120 mg заедно с хормоно-заместителна терапия съставена от конюгирани естрогени (0,625 mg PREMARIN®) в продължение на 28 дни, е увеличило площта (на устойчивото равновесие=steady state) под кривата AUC_{0-24ч} на неконюгирания estrone (41 %), equilin (76 %), и 17-β-estradiol (22 %). Ефектът на препоръчаните хронични дози еторикоксиб (30, 60 и 90 mg) не е бил проучен. Площите под кривата AUC_{0-24ч} на тези естрогенни съставки на PREMARIN® при едновременното му прилагане с еторикоксиб 120 mg са били наполовина, в сравнение с тези при самостоятелното прилагане на PREMARIN® и увеличаване на дозата от 0,625 mg на 1,25 mg. Клиничното значение на тези увеличения не е известно и по-високи дози на PREMARIN® не са били проучвани в комбинация с еторикоксиб. Тези повишения на естрогенната концентрация трябва да се имат предвид при избора на хормонална терапия след менопаузата, при прилагане заедно с еторикоксиб, защото експозицията на увеличени нива на естроген могат да увеличат риска от нежелани реакции, свързани с ХЗТ.

Преднизон/преднизолон: Според данните от проведените клинични проучвания за оценка на лекарствени взаимодействия, еторикоксиб не е оказал клинично значимо въздействие върху фармакокинетиката на преднизон/преднизолон.

Дигоксин: Еторикоксиб в доза 120 mg веднъж на ден в продължение на 10 дни при здрави доброволци не е променил площта (на устойчивото равновесие=steady state) под кривата AUC_{0-24ч} или бъбречното елиминиране на дигоксин. Наблюдавано е увеличение на C_{max} (максимална концентрация) за дигоксин (приблизително с 33 %). В повечето случаи това увеличение не е от съществено значение за повечето пациенти. Все пак пациентите, които са с повишен риск за дигоксинова интоксикация следва да бъдат наблюдавани/мониторирани за проявите на такава интоксикация, когато двете лекарства, еторикоксиби дигоксин, се прилагат едновременно.

Ефект на еторикоксиб върху лекарствата, които се метаболизират чрез сулфотрансферази

Еторикоксиб е инхибитор на сулфотрансферазата в човешкия организъм, по-специално SULT1E1 и е установено, че води до повишаване на серумната концентрация на етинил естрадиола (EE). Доколкото познанието за ефектите върху множеството сулфотрансферази на настоящия етап е ограничено и клиничните последици от действието на множество лекарства



Внимателно трябва да се подхожда при едновременно прилагане на еторикоксиб с варфарин или други орални антикоагуланти (вж. точка 4.5).

Използването на Etoricoxib, подобно на други лекарствени продукти, които потискат циклооксигеназната/ простагландиновата синтеза, не се препоръчва при жени, които се опитват да забременеят (вж. точки 4.6, 5.1 и 5.3).

Таблетките ARCOXIA съдържат лактоза. Пациенти с рядко срещана наследствена непоносимост към галактоза, лактозна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакодинамични взаимодействия:

Перорални антикоагуланти: При пациентите с установена схема на лечение с варфарин, прилагането на еторикоксиб 120 mg дневно, беше свързано с приблизително 13% увеличение на протромбиновото време INR (International Normalized Ratio = международно нормализирано отношение). Затова пациентите, които се лекуват с перорални антикоагуланти, следва стриктно да бъдат мониторираны по отношение на протромбиновото време INR – особено в първите няколко дни, когато лечението с еторикоксиб започва или се променя дозата на лекарството (вж. точка 4.4).

Диуретици, AIIAs и ACE инхибитори: НСПВС може да намалят ефекта на диуретиците и другите антихипертензивни лекарства. При някои пациенти с увредена бъбречна функция (напр. дехидратирани пациенти или пациенти в напреднала възраст с увредена бъбречна функция) едновременното използване на ACE-инхибитори или ангиотензин II антагонисти и средства, които инхибират циклооксигеназата може да предизвика допълнително влошаване на бъбречната функция, включително развитие на остра бъбречна недостатъчност, което обикновено е обратимо. Този факт следва да се има предвид при пациенти, които взимат едновременно еторикоксиби ACE инхибитори или ангиотензин II антагонисти. Поради това, тази комбинация трябва да се прилага внимателно, особено при по-възрастни. Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани и трябва да се обсъди мониториране на бъбречната функция след започване на комбинираната терапия и периодично след това.

Ацетилсалицилова киселина: При проучване на здрави доброволци с постигнато равновесно състояние (steady state), еторикоксибв доза 120 mg веднъж на ден не е повлиял антиагрегантната активност на ацетилсалициловата киселина (доза 81 mg веднъж на ден). Еторикоксиб може да се използва едновременно с ацетилсалицилова киселина дадена в доза за профилактика на сърдечно-съдови инциденти (ниска доза на ацетилсалицилова киселина, т.е. аспирин). Все пак едновременното прилагане на ацетилсалицилова киселина (ниска доза) с еторикоксиб може да увеличи честотата на улцерациите и другите усложнения от страна на СЧ в сравнение със случаите, когато Etoricoxib се използва самостоятелно. Не се препоръчва едновременното прилагане на Etoricoxib с по-високи от посочените за профилактика на сърдечно-съдови инциденти дози ацетилсалицилова киселина, както и с други НСПВС (вж. точки 5.1 и 4.4).

Циклоспорин и такролимус: Въпреки че това взаимодействие с еторикоксиб не е проучвано, се знае, че едновременното прилагане на циклоспорин или такролимус с НСПВС може да увеличи нефротоксичния ефект на двете лекарства - циклоспорин или такролимус. Бъбречната функция следва да бъде мониторирана, когато се прилага Etoricoxib в комбинация с някои от тези два лекарства.

Фармакокинетични взаимодействия

Ефектът на еторикоксиб върху фармакокинетиката на други лекарства



4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефекта на еторикоксиб върху способността да се шофира и да се работи с машини. Въпреки това пациентите, които имат оплаквания от замаяност, световъртеж или сънливост при употреба на еторикоксиб трябва да избягват да шофират и да работят с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

В клиничните проучвания, безопасността от прилагането на еторикоксиб е била оценена при 7152 души, включително 4614 пациенти с остеоартроза, ревматоиден артрит, хронична болка в кръста или анкилозиращ спондилит (приблизително 600 пациенти с остеоартроза или ревматоиден артрит са били лекувани в продължение на минимум една година).

При клиничните проучвания, профилът на нежеланите лекарствени реакции е бил сходен при пациенти с остеоартроза или ревматоиден артрит, лекувани с еторикоксиб в продължение на една година или повече.

При клинично проучване за остър подагрозен артрит, пациентите са били лекувани със 120 mg дневна доза, в продължение на осем дни. Профилът на нежеланите лекарствени реакции при това проучване е бил в общи линии близък до този, наблюдаван при комбинираните проучвания за остеоартроза, ревматоиден артрит и хронична болка в кръста.

В програма за проследяване на сърдечносъдовата безопасност с обобщени данни от три контролирани с активен продукт за сравнение клинични изпитвания, 17 412 пациента с остеоартроза или ревматоиден артрит са лекувани с еторикоксиб средно около 18 месеца. Данните за безопасност от тази програма са представени в точка 5.1

По време на клиничните проучвания са били установени следните нежелани лекарствени реакции с честота по-голяма от тази при прилагането на плацебо при пациенти с остеоартроза, ревматоиден артрит, хронична болка в кръста или анкилозиращ спондилит лекувани с еторикоксиб 30mg, 60mg или 90mg; срок на лечение до 12 седмици или в проучванията по програмата MEDAL, или след предлагане на пазара.

[Много чести (>1/10), чести (>1/100, <1/10) нечести (>1/1 000, <1/100) редки (>1/10 000, <1/1 000) много редки (<1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)]

Инфекции и инфестации:

Нечести: гастроентерит, инфекции на горните дихателни пътища, уринарни инфекции.

Нарушения на имунната система:

Много редки: реакции на свръхчувствителност., включващи ангиоедем, анафилактични/анафилактоидни реакции, включително анафилактичен шок

Нарушения на метаболизма и храненето:

Чести: едем/задръжка на течности

Нечести: увеличение или намаление на апетита, увеличение на теллото.

Психиатрични нарушения:

Нечести: тревожност, депресия, намалена възможност за умствена работа.

Много редки: объркване, халюцинации

Нарушения на нервната система:

Чести: замаяност, главоболие.

Нечести: смущения във вкуса, безсъние, парестезия/хипестезия, сънливост.



са непълни и продължават да бъдат обект на изследване. Трябва да се внимава, когато еторикоксиб се прилага едновременно с други лекарства, които се метаболизират главно от сулфотрансферазите (напр. таблетките салбутамол и миноксидил).

Ефект на еторикоксиб върху лекарствата, които се метаболизират от СYP-изоензимите

Въз основа на изследвания *in vitro*, еторикоксиб се очаква да инхибира цитохромите P450 (СYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 или 3A4. Въз основа на проучване при здрави хора, прилагането на еторикоксиб в доза 120 mg дневно, не е довело до промяна в активността на чернодробната СYP3A4, оценена чрез еритромициновия дихателен тест.

Ефект на други лекарства върху фармакокинетиката на еторикоксиб

Основният път на метаболизиране на еторикоксиб зависи от СYP-ензимите. СYP3A4 изглежда влияе върху метаболизма на Etoricoxib *in vivo*. *In vitro* проучвания показват, че СYP2D6, СYP2C9, СYP1A2 и СYP2C19 също могат да катализират основните процеси, но точна количествена оценка на съчастието им не е провеждана в условия *in vivo*.

Кетоназол: Кетоназолът е мощен инхибитор на СYP3A4. В доза 400 mg веднъж на ден в продължение на 11 дни при здрави доброволци не променя клинично значимо фармакокинетиката на Etoricoxib при еднократна доза от 60 mg (43 % увеличение на AUC).

Рифампицин: рифампицин е мощен индуктор на СYP-ензимите. Едновременното прилагане на еторикоксиб и рифампицин води до намаляване със 65 % на плазмените концентрации на Etoricoxib. Това може да доведе до рецидивирание на симптоматиката, за която се прилага еторикоксиб. Тъй като това естествено предполага увеличаване на дозата на лекарството, следва да се отбележи, че не са проучени дози на еторикоксиб по-високи от посочените за всяка индикация, когато се прилага едновременно с рифампицин. По тази причина не се и препоръчват по-високи дози (вж. точка 4.2).

Антиациди: Антиацидите не влияят върху фармакокинетиката на еторикоксиб в степен, която да е клинично значима.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Използването на Etoricoxib, подобно на други лекарствени продукти от групата на COX-2 инхибиторите, не се препоръчва при жени, които се опитват да забременеят.

Няма клинични данни за влияние на еторикоксиб върху протичането на бременността. Проучванията при животни са установили токсичен ефект върху репродуктивната функция (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при бременни жени не е известен. Еторикоксиб, както другите лекарствени продукти с инхибиращо действие върху синтезата на простагландините, може да предизвикат маточна слабост и преждевременно затваряне на Боталовия проток в последния триместър. Еторикоксиб е противопоказан за прилагане по време на бременност (вж. точка 4.3). Ако една жена забременее по време на лечението с еторикоксиб, той трябва да бъде спрян.

Кърмене:

Не е известно дали еторикоксиб се отделя в кърмата. Еторикоксиб се отделя в кърмата на плъховете. Жените, които ползват еторикоксиб не трябва да кърмят. (вж. точка 5.3)



Чести: увеличение на ALT, увеличение на AST.

Нечести: увеличение на уреята в кръвта, увеличение на креатин фосфокиназа (СРК), намаление на хематокрита, намаление на хемоглобина, хиперкалиемия, намаление на левкоцитите, намаление на тромбоцитите, увеличение на серумния креатинин, увеличение на пикочната киселина.

Редки: понижаване на серумен натрий

Следните сериозни нежелани лекарствени реакции са били наблюдавани при употребата на НСПВС и поради това не се изключват и за еторикоксиб: нефротоксичност в т. ч. интерстициален нефрит нефротичен синдром; хепатотоксичност, включително чернодробна недостатъчност, жълтеница и панкреатит.

4.9 Предозиране

По време на клинични проучвания еднократното прилагане на доза до 500 mg еторикоксиб и няколко дози до 150 mg/дн в продължение на 21 дни не са причинили токсичен ефект. Има съобщения за остро предозиране на еторикоксиб, макар че в повечето случаи не се съобщава за нежелани реакции. Най-често наблюдаваните нежелани реакции съответстват на профила за безопасност на еторикоксиб (като стомашно-чревни прояви, кардиоренални прояви).

В случай на предозиране е логично да се приложат обичайните поддържащи мерки, напр. отстраняване на нерезорбираната част от СЧ тракт, клинично проследяване, симптоматична терапия и друга, ако е необходима.

Еторикоксиб не е диализабилен чрез хемодиализа; не се знае дали еторикоксиб е диализабилен чрез перитонеална диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: противовъзпалителни и противоревматични продукти, нестероидни средства, коксиби

АТС код: M01 AH05

Механизъм на действие

Еторикоксиб е перорален селективен циклооксигеназа-2 (COX-2) инхибитор в рамките на клинично използвания дозов интервал.

По време на клиничните фармакологични проучвания е бил отчетен дозо-зависим ефект на ARCOXIA по отношение на инхибирането на COX-2, без да се инхибира COX-1 при дози до 150 mg дневно. Еторикоксиб не е инхибирал синтезата на простагландини в стомашната лигавица и не е повлиял функцията на тромбоцитите.

Циклооксигеназата е отговорна за произвеждането на простагландини. Познати са две форми COX-1 и COX-2. COX-2 е изоформата на ензима, която индуцира про-възпалителни стимули и се счита, че е основно отговорна за синтеза на простаноидни медиатори на болката, възпалението и температурата. COX-2 също така участва в овулацията, закрепването и затварянето на Боталовия проток, регулацията на бъбречната функция и функциите на централната нервна система (появата на температура, усещането за болка и процеса на разпознаване). Може също така да играе роля в процеса на заздравяване на язва. COX-2 е установен в тъканите около стомашни язви у хора, но връзката му с излекуването на язва не е установено.



Нарушения на очите:

Нечести: замъглено зрение, конюнктивит.

Нарушения на ухото и лабиринта:

Нечести: шум (звънтеж) в ушите, световъртеж.

Сърдечни нарушения:

Чести: палпитации

Нечести: предсърдно трептене⁺, застойна сърдечна недостатъчност, неспецифични промени в ЕКГ, миокарден инфаркт*

Съдови нарушения:

Чести: хипертония

Нечести: зачервяване, мозъчносъдови инциденти*, преходен исхемичен пристъп

Много редки: хипертонични кризи

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

Нечести: кашлица, диспнея, епистаксис.

Много редки: бронхоспазъм

Стомашно-чревни нарушения:

Чести: стомашно-чревни нарушения (например абдоминална болка, флатуленция, киселини), диария, диспепсия, епигастрален дискомфорт, гадене.

Нечести: подуване на корема, рефлукс, промени в перисталтиката, запек, съхнене на устата, стомашна/дуоденална язва, синдром на дразнимото дебело черво, езофагит, язви в устната кухина, повръщане, гастрит.

Много редки: пептични язви включващи перфорации и кървене от СЧ тракт (предимно при пациенти в напреднала възраст)

Хепато-билиарни нарушения:

Много редки: хепатит

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Чести: екхимози.

Нечести: оток на лицето, обрив сърбеж

Много редки: уртикария, синдром на Steven-Johnson, токсична епидермална некролиза.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

Нечести: мускулни крампи/спазми, болка/ригидност на мускулатурата.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:

Нечести: протеинурия

Многоредки: бъбречна недостатъчност, включително бъбречна недостатъчност, обикновено обратима след прекъсване на терапията (вж. точка 4.4)

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Чести: астения/умора, грипоподобно състояние.

Нечести: гръдна болка.

Изследвания:

⁺ На базата на данни от програмата MEDAL

* На базата на анализи от дългосрочни плацебо и активно контролирани клинични изпитвания, селективните ССВК инхибитори се свързват с повишен риск от сериозни тромботични артериални инциденти, включително миокарден инфаркт и инсулт. Повишението на абсолютния риск за такива инциденти е малко вероятно да превъзвигне годишно, според съществуващите данни (нечесто).



присадка или перкутанна коронарна интервенция в предходните 6 месеца преди включването не се допускат до участие. В проучванията е разрешено използването на гастропротективни продукти и ниска доза аспирин.

Обща безопасност:

Няма значителни разлики между еторикоксиб и диклофенак в честотата на сърченосъдовите тромботични прояви. Кардиоренални нежелани реакции се наблюдават по-често при еторикоксиб отколкото при диклофенак, и тези ефекти са доза-зависими (вижте специфичните резултати по-долу).

Стомашно-чревните и чернодробни нежелани реакции се наблюдават значително по-често при диклофенак отколкото при еторикоксиб. Честотата на нежеланите реакции при EDGE и EDGE II и на нежеланите реакции преценени като сериозни или водещи до прекратяване участие в проучването MEDAL е по-висока при еторикоксиб в сравнение с диклофенак.

Сърдечно-съдови резултати за безопасността:

Честотата на потвърдените тромботични сърдечно-съдови (CV) сериозни нежелани реакции (включващи сърдечни, съдово-мозъчни и периферно-съдови прояви) е сравнима за еторикоксиб и диклофенак (вж. Таблица 1). Няма статистически значими разлики в честотата на тромботичните събития между еторикоксиб и диклофенак при всички анализирани подгрупи, включително различни категории пациенти в цялата гама на изходния сърдечносъдов риск. Когато се разглеждат поотделно, относителните рискове за потвърдени тромботични кардиоваскуларни нежелани реакции при еторикоксиб 60mg или 90mg в сравнение с диклофенак 150mg са подобни.

Таблица 1: Честота на потвърдени СС събития (Пулова програма MEDAL)			
	Еторикоксиб (N=16819) 25 836 пациент- години	Диклофенак (N=16483) 24 766 пациент- години	Сравнение между лекуваните групи
	Честота [†] (95% CI)	Честота [†] (95% CI)	Относителен риск (95% CI)
Потвърдени тромботични сърдечносъдови сериозни нежелани реакции			
По протокол	1,24 (1,11 1,38)	1,30 (1,17 1,45)	0,95 (0,81 1,11)
Намерение за третиране	1,25 (1,14 1,36)	1,19 (1,08 1,30)	1,05 (0,93 1,19)
Потвърдени сърдечни събития			
По протокол	0,71 (0,61 0,82)	0,78 (0,68 0,90)	0,90 (0,74 1,10)
Намерение за третиране	0,69 (0,61 0,78)	0,70 (0,62 0,79)	0,99 (0,84 1,17)
Потвърдени мозъчносъдови събития			
По протокол	0,34 (0,28 0,42)	0,32 (0,25 0,40)	1,08 (0,80 1,46)
Намерение за третиране	0,33 (0,28 0,39)	0,29 (0,24 0,35)	1,12 (0,87 1,44)
Потвърдени периферни съдови събития			
По протокол	0,20 (0,15 0,27)	0,22 (0,17 0,29)	0,92 (0,63 1,35)
Намерение за третиране	0,24 (0,20 0,30)	0,23 (0,18 0,28)	1,08 (0,81 1,44)
[†] Събития на 100 пациент-години; CI=интервал на доверителност N=общ брой пациенти, включени в популацията по протокол			
По протокол: всички събития по време на лечение с изпитваните медикаменти или до 14 дни след преустановяването му (изключени: пациенти приели < 75% от изпитваното лечение или приемали нерегламентирани към проучването			



Ефикасност

При пациентите с остеоартрит (ОА), еторикоксиб в доза 60 mg един път на ден значително облекчава болката и оценката на пациента за състоянието на заболяването. Тези благоприятни ефекти са били наблюдавани най-рано от втория ден на лечението и са се задържали до 52 седмици. Проучванията върху еторикоксиб 30mg един път дневно показват ефикасност превъзхождаща плацебо за 12 седмичен период на лечение (при сходна система за оценка като проучванията по-горе). При проучване с различни дози еторикоксиб 60mg дава значително по-изразено подобрене от 30mg по отношение на всички 23 първични крайни точки за период на лечение от 6 седмици. Дозата от 30mg не е била проучвана при остеоартрит на ръката.

При пациентите с ревматоиден артрит (РА), еторикоксиб в доза от 90 mg веднъж на ден, значимо е подобрил болковата симптоматика, възпалението и подвижността. Тези благоприятни ефекти са били поддържани през периода на лечение – до 12 седмици.

При пациентите с пристъпи на остър подагрозен артрит, лечението с еторикоксиб в доза 120 mg веднъж на ден в продължение на 8 дни, е довело до облекчение на умерена до силна болка и възпаление в ставите, както индометацин в доза 50 mg три пъти на ден. Облекчаването на болката е започнало най-рано на 4-ия час от началото на лечението.

При пациенти с анкилозиращ спондилит еторикоксиб 90mg един път дневно дава значително подобрене по отношение на болка в гръбнака, възпаление, скованост и функционалност. Клиничният ефект от приложението на еторикоксиб се наблюдава още на втория ден от започване на лечението и се запазва през целия период на лечение от 52 седмици.

В клиничните проучвания специално насочени към оценка на бързината на настъпване на ефекта от еторикоксиб е било установено, че началото на действие настъпва на 24-та минута след приема.

Безопасност

Програма Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL)

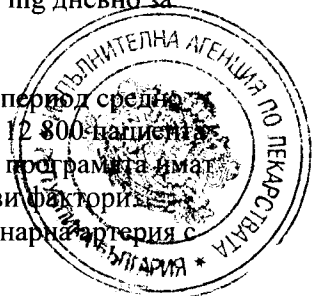
(Многонационална програма за продължително прилагане на еторикоксиб и диклофенак)

Програмата MEDAL е проспективна програма за проследяване на резултатите свързани със сърдечносъдовата (CV) безопасност на обобщени данни от три рандомизирани, двойно-слепи, срещу активна съставка контролирани изпитвания, проучването MEDAL, EDGE II и EDGE.

Проучването MEDAL е проучване с крайна точка, определена от CV резултатите при 17 804 пациента с ОА и 5 700 с РА лекувани с еторикоксиб 60 (ОА) или 90 mg (ОА и РА) или диклофенак 150 mg дневно за период средно от 20,3 месеца (максимум 42,3 месеца, медиана 21,3 месеца). В това изпитване се отчитат само сериозни нежелани реакции и преустановяване на участието поради каквато и да е нежелана реакция.

Проучванията EDGE и EDGE II сравняват стомашно-чревната поносимост на еторикоксиб и диклофенак. Проучването EDGE включва 7111 пациента с ОА лекувани с доза еторикоксиб от 90 mg дневно (1,5 пъти дозата препоръчителна за ОА) или диклофенак 150 mg дневно за период средно 9,1 месеца (максимум 16,6 месеца, медиана 11.4 месеца). Проучването EDGE II включва 4086 пациента с РА лекувани с еторикоксиб 90 mg дневно или диклофенак 150 mg дневно за период средно 19,2 месеца (максимум 33,1 месеца, медиана 24 месеца).

В обобщената програма MEDAL 34 701 пациента с ОА или РА са лекувани за период средно 17,9 месеца (максимум 42,3 месеца, медиана 16,3 месеца) като приблизително 12 800 пациенти провеждат лечение по-продължително от 24 месеца. Пациентите, участващи в програмата имат като изходно състояние различни сърдечно-съдови и стомашно-чревни рискови фактори. Пациентите с анамнеза за неотдавнашен инфаркт на миокарда, байпас на коронарна артерия с



и 0,97 (95 % CI 0,85, 1,10) за диклофенак, доказваща относителен риск от 0,69 (95 % CI 0,57, 0,83).

Определена е честотата на потвърдените горни СЧ прояви при пациенти в напреднала възраст като най-голямо намаление се наблюдава при пациенти на възраст ≥ 75 години (1,35 [95 % CI 0,94, 1,87] срещу 2,78 [95 % CI 2,14, 3,56] прояви на сто пациенто години съответно за еторикоксиб и диклофенак).

Честотата на потвърдените прояви от долния СЧ тракт (перфорация на тънки и дебело черво, обструкция или кръвоизлив, (POB)) не показва значителна разлика между еторикоксиб и диклофенак.

Програма MEDAL – резултати за чернодробна безопасност:

Etoricoxib се свързва със статистически значима по-ниска честота на прекратяване поради чернодробно свързани нежелани реакции в сравнение с диклофенак. В обобщената програма MEDAL, 0,3% от пациентите на еторикоксиб и 2,7 % от тези на диклофенак прекратяват поради свързана с черния дроб нежелана реакция. Честотата на сто пациент-години е 0,22 за еторикоксиб и 1,84 за диклофенак (p-стойност $< 0,001$ за еторикоксиб спрямо диклофенак). В същото време повечето от нежеланите чернодробно проявени реакции в програмата MEDAL не са сериозни.

Допълнителни данни за тромботична сърдечно-съдова безопасност

В клинични проявения извън тези от програмата MEDAL, приблизително 3100 пациента са лекувани с еторикоксиб ≥ 60 mg дневно за 12 или повече седмици. Не се наблюдава видима разлика в честотата на потвърдените сериозни тромботични сърдечно-съдови прояви между пациентите на еторикоксиб ≥ 60 mg, плацебо или не-напроксенови НСПВС. В същото време, честотата на тези прояви е по-висока при пациентите получавали еторикоксиб в сравнение с тези получавали напроксен 500 mg два пъти дневно. Разликата в антитромбоцитната активност между някои COX-1 потискащи НСПВС и селективни COX-2 инхибитори може да е от клинично значение при пациенти, рискови за тромбоемболични прояви. Селективните COX-2 инхибитори намаляват формирането на системен (и поради това възможно ендотелиален) простациклин, без да засягат тромбосана на тромбоцитите. Клиничното значение на тези наблюдения не е определено.

Допълнителни данни за стомашно-чревна безопасност

В две 12-седмични, двойно слепи с прилагане на ендоскопия проучвания, кумулативната честота на улцерациите в ГИТ е била сигнификантно по-ниска при пациентите лекувани с еторикоксиб в доза 120 mg един път на ден, отколкото при пациентите, лекувани с напроксен 500 mg два пъти на ден или ибупрофен 800 mg три пъти на ден. Еторикоксиб е бил с по-висока честота на улцерациите в сравнение с плацебо.

Проучване на бъбречната функция при пациенти в напреднала възраст

Рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано, паралелно-групово проучване е оценило ефектите от 15 дневно лечение с еторикоксиб (90 mg), celecoxib (200 mg два пъти дневно), naproxen (500 mg два пъти дневно) и плацебо, върху уринната натриева екскреция, кръвното налягане и други параметри на бъбречната функция, при пациенти на възраст между 60 и 85 години на диета от 200-mEq натрий дневно. Еторикоксиб, celecoxib и напроксен са имали сходни ефекти върху уринната натриева екскреция през 2-седмичният период на лечение. Всички са довели до повишаване на систолното кръвно налягане в сравнение с плацебо, въпреки че еторикоксиб обаче се свързва със статистически значимо повишение на 14-я ден в сравнение с celecoxib и naproxen (средната промяна спрямо изходното ниво на систоличното артериално налягане: еторикоксиб 3,6 mmHg, celecoxib 2,4 mmHg, напроксен 3,6 mmHg).

5.2 Фармакокинетични свойства



>10% от времето).

Намерение за третиране: всички потвърдени събития до края на изпитването (включително пациенти потенциално изложени на невключени в проучването интервенции след прекратяване на изпитваното лечение). Общ брой рандомизирани пациенти, n= 17 412 на еторикоксиб и 17 289 на диклофенак.

СС смъртност, както и общата смъртност са сходни при групите лекувани с еторикоксиб и диклофенак.

Кардио-ренални прояви:

Приблизително 50% от пациентите включени в проучването MEDAL са с анамнеза за изходна хипертония. В това проучване честотата на прекратяване на участието поради свързани с хипертония нежелани реакции е статистически значимо по-висока за еторикоксиб в сравнение с диклофенак. Честотата на застойна сърдечна недостатъчност като нежелана реакция (прекратявания и сериозни реакции) се проявява еднакво при еторикоксиб 60 mg в сравнение с диклофенак 150 mg, но е по-висока при еторикоксиб 90 mg в сравнение с диклофенак 150 mg (статистически значима за 90mg еторикоксиб спрямо 150mg диклофенак при групата в MEDAL с ОА). Честотата на потвърдените прояви на нежелани реакции свързани със застойна сърдечна недостатъчност (прояви, които са сериозни и водят до хоспитализация или посещение в спешно отделение) е незначимо по-висока при еторикоксиб в сравнение с диклофенак 150 mg, като този ефект е доза зависим. Честотата на прекратяванията поради свързани с оток нежелани реакции е по-висока при еторикоксиб отколкото при диклофенак 150 mg, и този ефект е доза-зависим (статистически значим за еторикоксиб 90 mg, но не за еторикоксиб 60 mg).

Кардиореналните резултати при EDGE и EDGE II съответстват на описаните при проучването MEDAL.

В отделните проучвания от програмата MEDAL върху еторикоксиб (60 mg или 90 mg), абсолютната честота на прекратяванията в която и да е от групите е до 2,6 % за хипертония, до 1,9 % за оток и до 1,1 % за застойна сърдечна недостатъчност, като по-висока честота на прекратявания има при еторикоксиб 90 mg отколкото при еторикоксиб 60 mg.

Програма MEDAL – резултати за стомашно-чревна поносимост:

Значително по-ниска честота на прекратяване на лечението поради каквото и да е клинично (напр. диспепсия, коремна болка, язва) СЧ нежелана реакция се наблюдава при еторикоксиб в сравнение с диклофенак във всяко от трите проучвания съставляващи програмата MEDAL. Честотата на прекратяване поради нежелана СЧ реакция на сто пациент-години за целия период на проучване е както следва: 3,23 за еторикоксиб и 4,96 за диклофенак в проучването MEDAL; 9,12 за еторикоксиб и 12,28 за диклофенак в проучването EDGE; и 3,71 за еторикоксиб и 4,81 за диклофенак в проучването EDGE II.

Програма MEDAL – резултати за стомашно-чревна безопасност:

Общите горни СЧ прояви се определят като перфорации, язви и кървене. Подгрупата общи горни СЧ прояви определени като усложнени включва перфорации, обструкции и усложнено кървене; подгрупата общи горни СЧ прояви определени като неусложнени включва неусложнено кървене и неусложнени язви. Значително по-ниска честота на общи горни СЧ прояви се наблюдава при еторикоксиб в сравнение с диклофенак. Няма значима разлика между еторикоксиб и диклофенак в честотата на усложнените прояви. За подгрупата на кръвоизливи от горния СЧ тракт (усложнени и неусложнени комбинирани), няма значима разлика между еторикоксиб и диклофенак. Ползата от приложението по отношение на горния СЧ тракт на еторикоксиб в сравнение с диклофенак не е статистически значима за пациенти приемащи едновременно ниска доза аспирин (приблизително 33 % от пациентите).

Честотата на сто пациент-години потвърдени усложнени и неусложнени клинични прояви от горния СЧ тракт (перфорации, язви и кървене (PUB)) е 0,67 (95 % CI 0,57, 0,77) за еторикоксиб



Чернодробна недостатъчност: При пациентите с лека степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh –индекс = 5-6), прилагането на Etoricoxib в доза 60 mg веднъж на ден е довело до приблизително 16 % по-голяма средна ППК в сравнение със здравите индивиди на същия дозов режим. При пациентите с умерена степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh-индекс 7-9), прилагането на Etoricoxib в доза 60 mg *през ден* е довело до средна ППК, близка до тази на здравите индивиди при дозов режим от 60 mg дневно. Няма клинични и фармакокинетични данни за пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh-индекс ≥ 10) (вж. точки 4.2 и 4.3).

Бъбречна недостатъчност: Фармакокинетиката при еднократна доза от 120 mg еторикокиб, приложена на пациенти с умерена до тежка по степен бъбречна недостатъчност и такива с крайна фаза на бъбречно заболяване на хемодиализа, не се е различавала значимо спрямо тази при здрави индивиди. Хемодиализата е имала малък принос по отношение на елиминирането (диализен клирънс при бл. 50 ml/min). (вж. точки 4.3 и 4.4 .)

Употреба в педиатрията: Фармакокинетиката на еторикокиб при деца (възраст < 12 години) не е изследвана.

При фармакокинетично проучване (n=16) проведено сред подрастващи (възраст от 12 до 17 години) фармакокинетиката при подрастващите с тегло от 40 to 60 kg при доза на еторикокиб от 60 mg веднъж на ден и при подрастващите с тегло >60 kg (доза на еторикокиб 90 mg веднъж на ден) е била близка до тази на възрастни, получили еторикокиб в доза 90 mg веднъж на ден. Безопасността и ефективността на еторикокиб в педиатрията не са изследвани (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

В предклиничните проучвания с еторикокиб не е била установена генна токсичност. Еторикокиб не е бил канцерогенен при мишки. Плъховете са развили хепатоцелуларен и тиреоиден фоликулоцелуларен аденом при дозировка >2-пъти дневната доза за хора [90 mg] и системна ежедневна експозиция в продължение на приблизително 2 години. Хепатоцелуларният и тиреоидният фоликулоцелуларни аденоми, наблюдавани при плъховете, са били сметени за резултат на специфичен за плъховете механизъм, свързан с индукция на чернодробните CYP-ензими. Не е установено Еторикокиб да предизвиква индукция на чернодробния CYP3A ензим при хората.

Гастроинтестиналната токсичност на еторикокиб при плъхове се увеличава с дозата и времето на експозиция. В проучване за токсичността на еторикокиб продължило 14 седмици, улцерации на СЧ тракт са били наблюдавани при експозиция, надхвърляща тази при човек с прилагането на терапевтичната доза. При проучванията за токсичност в продължение на 53 и 106 седмици, язви в СЧ тракт са били наблюдавани също така при експозиции, сравними с тези при хора с прилагане на терапевтичната доза. При кучета бъбречни и гастроинтестинални аномалии са били наблюдавани при висока дозова експозиция.

Еторикокиб не е показал тератогенност при проучвания за репродуктивна токсичност, проведени върху плъхове с доза 15 mg/kg/дневно (това е приблизително 1,5 пъти над дневната доза за хора [90 mg] при системна експозиция). При зайци е наблюдавано свързано с лечението повишение на сърдечно-съдовите малформации при нива на експозиция под клиничната експозиция при дневната доза за хората (90 mg) Въпреки това, не са наблюдавани свързани с лечението външни малформации или промени във феталния скелет. При плъховете и зайците е наблюдавано дозо-зависимо увеличение на постимплантационна загуба при експозиция, еквивалентна на или 1,5 пъти по-голяма от тази при хората (вж. точки 4.3 и 4.6.).

Еторикокиб се екскретира в млякото на плъховете при лактация, като концентрациите са приблизително два пъти над тези в плазмата. Теглото на кученцата е намаляло при храненето с мляко от кучки, които са получавали Etoricoxib по време на лактация.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ



Абсорбция

Перорално приложен еторикоксиб се абсорбира добре. Абсолютната бионаличност е приблизително 100%. След 120 mg веднъж на ден до постигане на устойчиво равновесие (steady state), пикова плазмена концентрация (средна $C_{max} = 3,6 \mu\text{g/ml}$) е наблюдавана приблизително 1 час (T_{max}) след приложението при възрастни пациенти на гладно. Средно геометричната ППК $0-24\text{hr}$ ($AUC_{0-24\text{hr}}$) беше $37,8 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$. Фармакокинетиката на еторикоксиб е линейна в рамките на клиничния дозов интервал.

Приема с храна богата на мазнини не е довел до промяна в степента на абсорбция на Etoricoxib след приложение на доза от 120 mg. Скоростта на абсорбцията е била повлияна в следните граници-36 % намаление на C_{max} и увеличение на T_{max} с 2 часа. Тези данни не са били сметени за клинично значими. В клиничните проучвания Etoricoxib е бил взиман независимо от приема на храна.

Разпределение

Еторикоксиб се свързва с плазмените протеини в приблизително 92 % при концентрации от 0,05 до $5 \mu\text{g/ml}$. Обемът на разпределение при устойчиво равновесие (V_{dss}) е бил приблизително 120 l - при хората.

Еторикоксиб преминава плацентарната бариера при плъхове и зайци; хематоенцефалната бариера - при плъхове.

Метаболизъм

Еторикоксиб се метаболизира напълно като $< 1\%$ от дозата се установява в урината под формата на изходното лекарство. Основният път на метаболизиране с формиране на 6'-хидроксиметил дериват се катализира от CYP-ензимите. CYP3A4 вероятно допринася за метаболизирането на Etoricoxib *in vivo*. *In vitro* проучванията установяват, че CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 и CYP2C19 също може да катализират основната метаболитна верига, но техните количествени отношения *in vivo* не са били обект на проучване.

Идентифицирани са пет метаболита при човека. Основният метаболитен продукт е 6'-карбоксил киселинен дериват на еторикоксиб, образуван чрез по-нататъшно окисление на 6'-хидроксиметил производното. Тези основни метаболитни продукти или нямат измерима активност, или са слабо активни като COX-2 инхибитори. Нито един от тези метаболити не е инхибирал COX-1.

Елиминиране

След прилагането на еднократна, маркирана с радиоизотоп доза от 25-mg еторикоксиб интравенозно на здрави индивиди, 70 % от радиоактивността е била установена в урината и 20 % във фекалиите, главно под формата на метаболити. По-малко от 2 % беше установена под формата на непроменено лекарство.

Елиминирането на еторикоксиб става предимно чрез метаболизиране и последваща ренална екскреция. Концентрации на устойчиво равновесие на еторикоксиб се установяват в рамките на седем дни при еднократно прилагане на доза от 120 mg, при отношение на кумулиране приблизително 2, отговарящо на време на полуживот от приблизително 22 часа. Плазменият клирънс след интравенозна доза от 25-mg е приблизително 50 ml/min.

Специални групи пациенти

Пациенти в напреднала възраст: Фармакокинетиката при пациенти в напреднала възраст (възраст ≥ 65 години) е близка до тази при младите.

Пол: Не се установява разлика във фармакокинетиката при мъже и жени.



10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Февруари 2009

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:

Калциев хидрогенфосфат, безводен

Кроскармелоза натрий

Магнезиев стеарат

Микрокристална целулоза

Обвивка на таблетката:

Пчелен восък

Лактоза монохидрат

Хипромелоза

Титаниев диоксид (E171)

Глицерол триацетат

Таблетките от 30, 60 и 120mg съдържат също индигокармин (E132) и жълт железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Не са известни.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Бутилки: Съхранявайте в плътно затворена опаковка, за да предпазите от влага.

Блистери: Съхранявайте лекарството в оригиналната му опаковка, за да предпазите от влага.

6.5 Данни за опаковката

Алуминиево фолио (двойно), блистери в опаковка със 7 и 14 таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Мерк Шарп и Доум България ЕООД

Бул. "Н. Вапцаров" № 55

ЕКСПО 2000, ет. 1, източно крило, сектори Б1 и Б2, София

България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

