

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Еторикоксиб Сандоз 30 mg филмирани таблетки
Еторикоксиб Сандоз 60 mg филмирани таблетки
Еторикоксиб Сандоз 90 mg филмирани таблетки
Еторикоксиб Сандоз 120 mg филмирани таблетки

Etoricoxib Sandoz 30 mg film-coated tablets
Etoricoxib Sandoz 60 mg film-coated tablets
Etoricoxib Sandoz 90 mg film-coated tablets
Etoricoxib Sandoz 120 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	2016 2269 / 70 / 71 / 72
Разрешение №	4-34536-9 29-08-2015
Одобрение №	/.....

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 30 mg еторикоксиб (*etoricoxib*).
Всяка филмирана таблетка съдържа 60 mg еторикоксиб (*etoricoxib*).
Всяка филмирана таблетка съдържа 90 mg еторикоксиб (*etoricoxib*).
Всяка филмирана таблетка съдържа 120 mg еторикоксиб (*etoricoxib*).

Помощно вещество с известно действие:

30 mg: 0,53 mg лактоза (като лактоза монохидрат)
60 mg: 1,06 mg лактоза (като лактоза монохидрат)
90 mg: 1,60 mg лактоза (като лактоза монохидрат)
120 mg: 2,13 mg лактоза (като лактоза монохидрат)

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

30 mg таблетки:

Синьозелени, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки, с диаметър 5,0 mm

60 mg таблетки:

Тъмnozелени, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки, с диаметър 6,5 mm

90 mg таблетки:

Бели, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки, с диаметър 7,5 mm

120 mg таблетки:

Светлозелени, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки, с диаметър 8,5 mm

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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



За краткосрочно лечение на умерена болка, свързана с дентална операция.

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

Еторикоксиб Сандоз е показан при възрастни и юноши на и над 16 години.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Тъй като сърдечно-съдовите рискове при еторикоксиб могат да се увеличат с повишаване на дозата и продължителността на лечение, лечението следва да се ограничи до възможно най-краткия период и до най-ниската ефективна доза. Периодично следва да се прави преоценка на нуждите на пациента от облекчение на симптомите и неговия отговор към лечението, особено при пациенти с остеоартрит (вж. точки 4.3, 4.4, 4.8 и 5.1).

Остеоартрит

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

Ревматоиден артрит

Препоръчителната доза е 90 mg веднъж дневно.

Анкилозиращ спондилит

Препоръчителната доза е 90 mg веднъж дневно.

Еторикоксиб трябва да се използва само по време на острия симптоматичен период при състояния със силна болка.

Остър подагрозен артрит

Препоръчителната доза е 120 mg веднъж дневно. По време на клинични изпитвания за лечение на остър подагрозен артрит еторикоксиб е даван в продължение на 8 дни.

Постоперативна болка след дентална операция

Препоръчителната доза е 90 mg веднъж дневно, като лечението е ограничено до най-много 3 дни. Някои пациенти може да се нуждаят от друга следоперативна аналгезия.

Дози над препоръчителните за всяко показание или не са показали допълнителна ефикасност, или не са проучени. Поради това:

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 до най-много 8 дни.

Дозата за постоперативна силна болка след дентална операция не трябва да надвишава 90 mg дневно, ограничено до най-много 3 дни.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Не се налага коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст. Както при други лекарства, повишено внимание се изисква при употреба при пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.4).



Чернодробна недостатъчност

Независимо от показанието, при пациенти с леко чернодробно увреждане (индекс 5-6 по Child-Pugh) не трябва да се превишава доза от 60 mg веднъж дневно. При пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане (индекс 7-9 по Child-Pugh), независимо от показанието, дозата от 30 mg веднъж дневно не трябва да се превишава.

Клиничният опит е ограничен, особено при пациентите с умерено чернодробно увреждане и затова е необходимо повишено внимание. Няма клиничен опит при пациенти с тежко чернодробно увреждане (индекс ≥ 10 по Child-Pugh); следователно, 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). Употребата 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 юноши на възраст под 16 години (вж. точка 4.3).

Начин на приложение

Еторикоксиб е предназначен за перорално приложение и може да бъде приеман със или без храна. Ефектът на лекарствения продукт може да настъпи по-бързо, когато еторикоксиб се приема на гладно. Това трябва да се има предвид, когато е необходимо да се постигне бързо повлияване на симптоматиката.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Активна пептична язва или активно кървене от стомашно-чревния (СЧ) тракт.

Пациенти с прояви на бронхоспазм, остър ринит, носни полипи, ангионевротичен оток, 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).

Тежко чернодробно увреждане (серумен албумин < 25 g/l или индекс ≥ 10 по Child-Pugh).

Изследван бъбречен креатининов клирънс < 30 ml/min.

Деца и юноши под 16-годишна възраст.

Възпалителни заболявания на червата.

Застойна сърдечна недостатъчност (NYHA II-IV).

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



Установена исхемична болест на сърцето, заболявания на периферните артериални съдове и/или мозъчно-съдово заболяване.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Стомашно-чревни ефекти

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

Необходимо е повишено внимание при лечението на пациенти с риск от развитие на стомашно-чревни усложнения от НСПВС: пациенти в старческа възраст, пациенти приемащи едновременно други НСПВС или ацетилсалицилова киселина, или пациенти с прекарани стомашно-чревни заболявания, като язва и СЧ кървене.

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

Сърдечно-съдови ефекти

Клинични проучвания предполагат, че лекарственият клас на селективните COX-2 инхибитори, може да бъде свързан с риск от тромботични събития (особено миокарден инфаркт (МИ) и инсулт), в сравнение с плацебо и някои НСПВС. Сърдечно-съдовите 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 преценявана, особено при пациенти с остеоартрит (вж. точки 4.2; 4.3; 4.8 и 5.1).

Пациенти със значителни рискови фактори за сърдечно-съдови събития (напр. хипертония, хиперлипидемия, захарен диабет, тютюнопушене), трябва да бъдат лекувани с еторикоксиб след внимателна преценка (вж. точка 5.1).

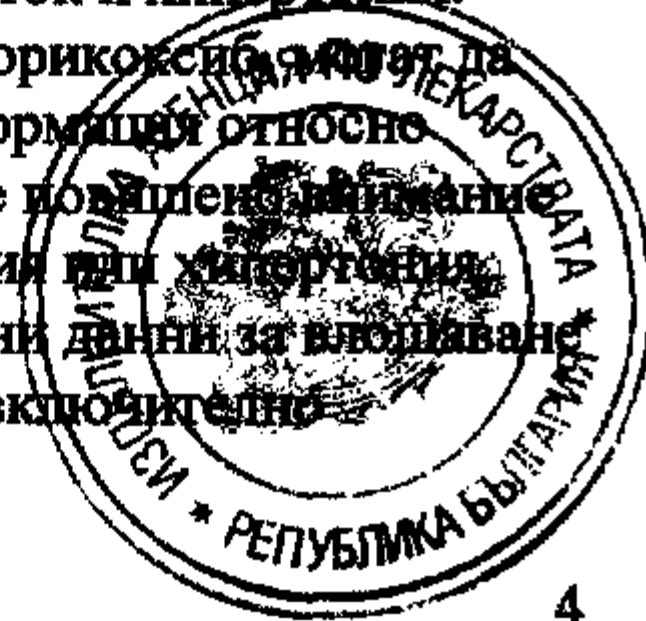
COX-2 селективните инхибитори не заместват ацетилсалициловата киселина при профилактика на сърдечно-съдови тромбоемболични заболявания, поради липсата на антиагрегантен ефект. Поради това антиагрегантната терапия не трябва да бъде прекъсвана (вж. точките по-горе 4.5 и 5.1).

Бъбречни ефекти

Бъбречните простагландини могат да играят компенсаторна 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 най-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 проследяване на бъбречната функция.

Задръжка на течности, оток и хипертония

При пациенти, приемащи еторикоксиб са наблюдавани задръжка на течности, оток и хипертония. Всички нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), включително еторикоксиб, могат да бъдат свързани с нова поява или рецидиви на сърдечна недостатъчност. За информация относно определяния от дозата отговор при еторикоксиб, вижте точка 5.1. Необходимо е повишено внимание при пациентите с анамнеза за сърдечна недостатъчност, левокамерна дисфункция или хипертония, както и при пациентите с предхождащ оток по други причини. Ако има клинични данни за влошаване на състоянието на тези пациенти, следва да се предприемат подходящи мерки, включително 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 (вж. точка 4.3) 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.

Чернодробни ефекти

Повишаване на аланин аминотрансферазата (ALT) и/или аспартат аминотрансферазата (AST) (приблизително три или повече пъти над горната граница на нормата) е наблюдавано при около 1% от пациентите в клиничните изпитвания, които са лекувани с еторикоксиб за период 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 старческа възраст и такива с налична бъбречна, чернодробна или сърдечна дисфункция.

Лечението с еторикоксиб 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, включително ексфолиативен дерматит, синдром на Steven-Johnson и токсична епидермална некролиза, 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. Еторикоксиб може да замаскира фебрилитет и други признаци на възпалителни заболявания.

Необходимо е повишено внимание при едновременно прилагане на еторикоксиб с варфарин или други орални антикоагуланти (вж. точка 4.5).

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

Таблетките Еторикоксиб Сандоз съдържат лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми с галактозна непоносимост, Ларп-лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.



4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакодинамични взаимодействия

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

Диуретици, АСЕ-инхибитори и Ангиотензин II антагонисти: НСПВС може да намалят ефекта на диуретиците и другите антихипертензивни лекарствени продукти. При някои пациенти с увредена бъбречна функция (напр. дехидратирани пациенти или пациенти в старческа възраст с увредена бъбречна функция) едновременното използване на АСЕ-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 еторикоксиб и АСЕ-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 периодически след това.

Ацетилсалицилова киселина: При проучване на здрави доброволци с постигнато равновесно състояние, еторикоксиб в доза 120 mg веднъж дневно не е повлиял антиагрегантната активност на ацетилсалициловата киселина (81 mg веднъж дневно). Еторикоксиб може да се използва едновременно с ацетилсалицилова киселина дадена в доза за профилактика на сърдечно-съдови инциденти (ниска доза на ацетилсалицилова киселина). Въпреки това, едновременното прилагане на ацетилсалицилова киселина с еторикоксиб може да увеличи честотата на улцерациите и другите усложнения от страна на СЧ тракт в сравнение със случаите, когато еторикоксиб се използва самостоятелно. Не се препоръчва едновременното прилагане на еторикоксиб 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).

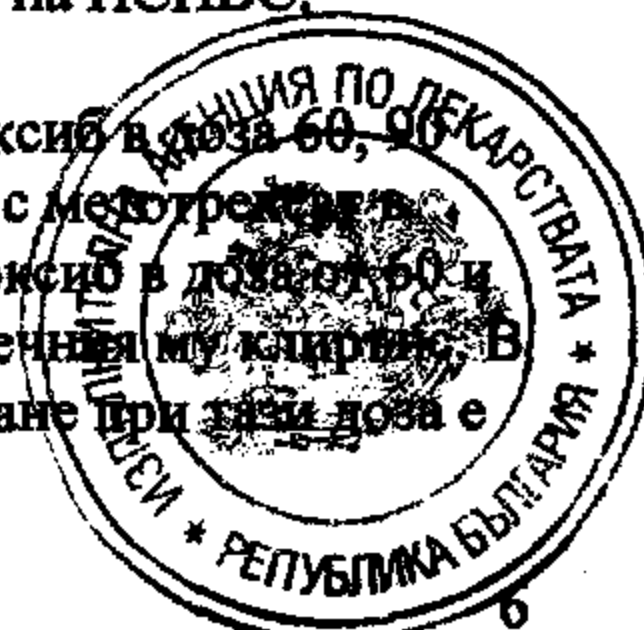
Циклоспорин и такролимус: Въпреки че това взаимодействие с еторикоксиб не е проучвано, едновременното прилагане на циклоспорин или такролимус с НСПВС може да увеличи нефротоксичния ефект на циклоспорин или такролимус. Бъбречната функция следва да бъде мониторирана, когато се прилага еторикоксиб в комбинация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

Фармакокинетични взаимодействия

Ефектът на еторикоксиб върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти.

Литий: НСПВС намаляват бъбречната екскреция на литий, поради което се увеличават плазмените му нива. При необходимост трябва да мониторира стриктно концентрацията на литий в кръвта и да се адаптира дозата на литий, докато се приема комбинацията, както и при спирането на НСПВС.

Метотрексат: Проведени са две проучвания за изследване на ефекта на еторикоксиб в доза 60, 90 или 120 mg веднъж дневно в продължение на седем дни при пациенти на лечение с метотрексат в доза от 7,5 до 20 mg веднъж седмично за лечение на ревматоиден артрит. Еторикоксиб в дози 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 адекватно мониториране за токсични ефекти на метотрексат, когато той се прилага едновременно с еторикоксиб.

Перорални контрацептиви: Прилагането на 60 mg еторикоксиб едновременно с перорални контрацептиви, съдържащи 35 микрограма етинилестрадиол (ЕЕ) и 0,5 до 1 mg норетиндрон в продължение на 21 дни, е увеличило площта под кривата при равновесно състояние AUC0-24hr на ЕЕ с 37%. Прилагането на еторикоксиб 120 mg със същия перорален контрацептив, едновременно или с интервал от 12 часа, е увеличило площта под кривата при равновесно състояние AUC0-24hr на ЕЕ с 50 до 60%. Това увеличение на концентрацията на ЕЕ следва да се има предвид, когато се избира перорален контрацептив, който да се използва по време на прилагането на еторикоксиб. Увеличеното въздействие на ЕЕ може да повиши честотата на нежеланите реакции, свързани с пероралните контрацептиви (напр. възникване на венозна тромбемболия при жени в риск).

Хормонозаместителна терапия (ХЗТ): Прилагането на еторикоксиб 120 mg с хормонозаместителна терапия, съставена от конюгирани естрогени (0,625 mg конюгирани естрогени) в продължение на 28 дни, е увеличило площта под кривата при средно равновесно състояние AUC0-24hr на неконюгирания естрон (41%), еквилин (76%) и 17- β -естрадиол (22%). Ефектът на препоръчителните хронични дози еторикоксиб (30, 60 и 90 mg) не е проучен. Ефектите на еторикоксиб 120 mg върху експозицията (AUC0-24hr) на тези естрогенни съставки на конюгирани естрогени са били по-малко от половината, в сравнение с тези при самостоятелното приложение на конюгирани естрогени и дозата е увеличена от 0,625 до 1,25 mg. Клиничното значение на тези увеличения не е известно и по-високи дози на конюгирани естрогени 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, тъй като експозицията на увеличени нива на естроген може да повиши риска от нежелани реакции, свързани с ХЗТ.

Преднизон/преднизолон: При проучвания за оценка на лекарствени взаимодействия, еторикоксиб не е показал клинично значимо въздействие върху фармакокинетиката на преднизон/преднизолон.

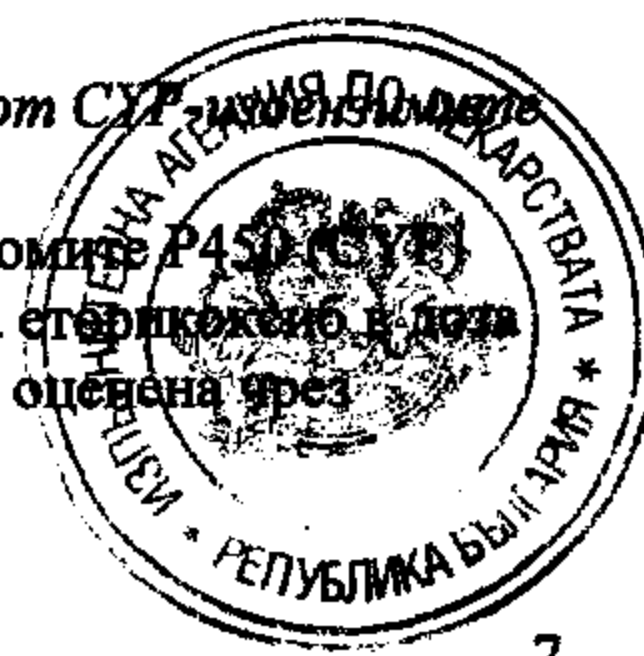
Дигоксин: Еторикоксиб 120 mg, приложен веднъж дневно в продължение на 10 дни при здрави доброволци не е променил площта под кривата при равновесно състояние AUC0-24hr или бъбречното елиминирание на дигоксин. Наблюдавано е увеличение на C_{max} на дигоксин (приблизително 33%). Това увеличение не е от съществено значение за повечето пациенти. Въпреки това, пациентите, които са с повишен риск за дигоксिनова интоксикация следва да бъдат мониторирани, когато еторикоксиб и дигоксин са прилагани едновременно.

Ефект на еторикоксиб върху лекарствените продукти, които се метаболизират чрез сулфотрансфери

Еторикоксиб е инхибитор на сулфотрансферазата в човешкия организъм, по-специално SULT1E1 и е установено, че води до повишаване на серумната концентрация на етинилестрадиол. Доколкото познанието за ефектите върху множеството сулфотрансфери понастоящем е ограничено и клиничните последици от действието на множество лекарствени продукти продължават да бъдат обект на изследване, необходимо е повишено внимание, когато еторикоксиб се прилага едновременно с други лекарствени продукти, които се метаболизират главно от сулфотрансферазите (напр. перорален салбутамол и миноксидил).

Ефект на еторикоксиб върху лекарствени продукти, които се метаболизират от CYP

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



Ефект на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на еторикоксиб

Основният път на метаболизиране на еторикоксиб е зависим от CYP ензимите. CYP3A4 изглежда влияе върху метаболизма на еторикоксиб *in vivo*. *In vitro* проучвания показват, че CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 и CYP2C19 също могат да катализират основния метаболитен процес, но точна количествена оценка на ролята им не е провеждана в условия *in vivo*.

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

Вориконазол и Миконазол: Едновременното приложение на перорален вориконазол или миконазол перорален гел, мощни инхибитори на CYP3A4, с еторикоксиб води до леко повишаване на експозицията на еторикоксиб, без това да се счита за клинично значимо според публикуваните данни.

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

Антиациди: Антиацидите не оказват клинично значимо влияние върху фармакокинетиката на еторикоксиб.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

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 употреба през периода на бременност (вж. точка 4.3). Ако жена забременее по време на лечение с еторикоксиб, лечението трябва да бъде прекратено.

Кърмене

Не е известно дали еторикоксиб се отделя в кърмата при хора. Еторикоксиб се отделя в кърмата при плъхове. Жените, които приемат еторикоксиб не трябва да кърмят (вж. точки 4.3 и 5.3).

Фертилитет

Употребата на еторикоксиб, както на всяко друго вещество, за което е известно, че инхибира COX-2, не се препоръчва при жени, правещи опити за зачеване.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациентите, които чувстват замаяност, световъртеж или сънливост при употреба на еторикоксиб, трябва да избягват шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции



Обобщение на профила на безопасност

В клиничните изпитвания безопасността на еторикоксиб е оценена при 7 152 души, включително 4 614 пациенти с ОА, РА, хронична болка в кръста или анкилозиращ спондилит (приблизително 600 пациенти с ОА или РА са лекувани в продължение на една година или повече).

Профилът на нежеланите лекарствени реакции в клинични изпитвания е сходен при пациенти с ОА или РА, лекувани с еторикоксиб в продължение на една година или повече.

В клинично изпитване при остър подагрозен артрит, пациентите са лекувани с еторикоксиб 120 mg веднъж дневно, в продължение на осем дни. Профилът на нежеланите лекарствени реакции в това изпитване като цяло е близък до този, наблюдаван при комбинираните проучвания за ОА, РА и хронична болка в кръста.

В програма за проследяване на сърдечно-съдовата безопасност с обобщени данни от три клинични изпитвания с активен компонент, 17 412 пациента с ОА или РА са лекувани с еторикоксиб (60 mg или 90 mg) при средна продължителност на лечението приблизително 18 месеца. Данните за безопасност и подробностите за тази програма са представени в точка 5.1.

Профилът на нежелани лекарствени реакции в клинични изпитвания при остра постоперативна болка след дентална операция, включващи 614 пациенти, лекувани с еторикоксиб (90 mg или 120 mg), като цяло е подобен на този, съобщен в проучвания при ОА, РА и хронична болка в кръста.

Табличен списък на нежеланите реакции

По време на клиничните изпитвания са установени следните нежелани лекарствени реакции с честота, по-голяма от тази при прилагането на плацебо при пациенти с ОА, РА, хронична болка в кръста или анкилозиращ спондилит, лекувани с еторикоксиб 30 mg, 60 mg или 90 mg до препоръчителната доза за срок на лечение до 12 седмици; в проучванията по програмата MEDAL за срок на лечение до 3½ години, в краткосрочни проучвания за срок на лечение 7 дни при остра болка или в периода след пускане на пазара:

Таблица 1:

Системо-органен клас	Термин за нежелана реакция	Категория честота*
Инфекции и инфестации	алвеоларен остейт	Чести
	гастроентерит, инфекция на горните дихателни пътища, уринарни инфекции	Нечести
Нарушения на кръвта и лимфната система	анемия (предимно свързана със стомашно-чревно кървене), левкопения, тромбоцитопения	Нечести
Нарушения на имунната система	свръхчувствителност ^{†b}	Нечести
	ангиоедем/анафилактични /анафилактоидни реакции, включително шок [†]	Редки
Нарушения на метаболизма и храненето	едем/задръжка на течности	Чести
	увеличаване или намаляване на апетита, повишаване на теллото	Нечести
Психични нарушения	тревожност, депресия, понижена умствена дейност,	Нечести



	халюцинации [†]	
	обърканост [†] , безпокойство [†]	Редки
Нарушения на нервната система	замаяност, главоболие	Чести
	дисгеузия, безсъние, парестезия/хипоестезия, сомнолентност	Нечести
Нарушения на очите	замъглено зрение, конюнктивит	Нечести
Нарушения на ухото и лабиринта	тинитус, вертиго	Нечести
Сърдечни нарушения	палпитации, аритмия [†]	Чести
	предсърдно мъждене, тахикардия [†] , застойна сърдечна недостатъчност, неспецифични ЕКГ промени, стенокардия [†] , миокарден инфаркт [§]	Нечести
Съдови нарушения	хипертония	Чести
	зачервяване, мозъчно-съдов инцидент [§] , преходен исхемичен пристъп, хипертонична криза [†] , васкулит [†]	Нечести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	бронхоспазъм [†]	Чести
	кашлица, диспнея, епистаксис	Нечести
Стомашно-чревни нарушения	коремна болка	Много чести
	запек, флатуленция, гастрит, киселини/рефлукс, диария, диспепсия/епигастрален дискомфорт, гадене, повръщане, езофагит, язви в устата	Чести
	подуване на корема, промени в перисталтиката, сухота в устата, гастродуоденална язва, пептични язви, включващи стомашно-чревни перфорации и кървене, синдром на раздразненото черво, панкреатит [†]	Нечести
Хепатобилиарни нарушения	увеличаване на ALT, увеличаване на AST	Чести
	хепатит [†]	Редки
	чернодробна недостатъчност [†] , жълтеница [†]	Редки [†]
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	екхимоза	Чести
	оток на лицето, пруритус,	Нечести



	обрив, еритем [†] , уртикария [†]	
	синдром на Stevens-Johnson [†] , токсична епидермална некролиза [†] , непрогресиращ лекарствен обрив [†]	Редки [†]
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителната тъкан	мускулни крампи/спазми, мускулно-скелетна болка/ригидност	Нечести
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	протеинурия, увеличаване на серумния креатинин, бъбречно нарушение/бъбречна недостатъчност [†] (вж. точка 4.4)	Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	астения/умора, грипоподобно заболяване	Чести
	болка в гърдите	Нечести
Изследвания	увеличаване на уреята в кръвта, увеличаване на креатинфосфокиназата, хиперкалиемия, увеличаване на пикочната киселина	Нечести
	понижаване на нивата на натрий в кръвта	Редки

* Категория честота: дефинирана за всеки термин за нежелана реакция по честотата, съобщена в базата данни на клиничните проучвания: Много чести ($\geq 1/10$), Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), Нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), Редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$), Много редки ($< 1/10\,000$).

† Тази нежелана реакция е идентифицирана при постмаркетинговото наблюдение. Честотата на нейното съобщаване е оценена на базата на най-високата честота, наблюдавана в данните от клиничните изпитвания, обобщени по показание и одобрена доза.

† Категорията честота "Редки" е определена според ръководството за Кратка характеристика на продукта (КХП) (рев. 2, септември 2009) на база на определената горна граница от 95% доверителен интервал за 0 събития, като се има предвид броя участници, лекувани с еторикоксиб при анализ на данните от фаза III, обобщени по доза и показание (n=15 470).

В Свръхчувствителност включва термините "алергия", "лекарствена алергия", "лекарствена свръхчувствителност", "свръхчувствителност", "неуточнена свръхчувствителност", "реакция на свръхчувствителност" и "неспецифична алергия".

§ На базата на анализи от дългосрочни клинични изпитвания с плацебо и активна контрола, селективните COX-2 инхибитори са свързани с повишен риск от сериозни тромботични артериални събития, включително миокарден инфаркт и инсулт. Повишаването на абсолютния риск за такива събития е малко вероятно да надвиши 1% за година, според съществуващи данни (нечести).

Следните сериозни нежелани лекарствени реакции са наблюдавани при употребата на НСПВС и поради това не се изключват и за еторикоксиб: нефротоксичност в т.ч. интерстициален нефрит и нефротичен синдром.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: www.ifa.bg.



4.9 Предозиране

По време на клинични изпитвания прилагането веднъж дневно на еторикоксиб в доза до 500 mg и няколко дози до 150 mg дневно в продължение на 21 дни не са довели до 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 на безопасност на еторикоксиб (напр. стомашно-чревни събития, кардиоренални събития).

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 се отстранява чрез хемодиализа; не е известно дали еторикоксиб може да се отстрани 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 еторикоксиб 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 изоформи COX-1 и COX-2. COX-2 е изоформата на ензима, която индуцира провъзпалителни стимули и се счита, че е основно отговорна за синтеза на простагландини медиатори на болката, възпалението и температурата. COX-2 също така участва в овулацията, закрепянето и затварянето на Боталовия проток, регулацията на бъбречната функция и функциите на централната нервна система (появата на температура, усещането за болка и когнитивната функция). 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 язвата не е установено.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасност

При пациенти с остеоартрит (ОА), еторикоксиб 60 mg веднъж дневно значително облекчава болката и оценката на пациента за състоянието на заболяването. Тези благоприятни ефекти се наблюдават от втория ден на лечението и се запазват до 52 седмици. Проучванията върху еторикоксиб 30 mg веднъж 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 60 mg дава значително по-изразено подобрение от 30 mg по отношение на всичките 3 първични крайни точки за период на лечение от 6 седмици. Дозата от 30 mg не е била проучвана при остеоартрит на ръцете.



При пациенти с ревматоиден артрит (РА), еторикоксиб 90 mg веднъж дневно дава значително подобрене по отношение на болка, възпаление и подвижност. Тези благоприятни ефекти се запазват за целия период на лечение от 12 седмици.

При пациенти с пристъп на остър подагрозен артрит, еторикоксиб 120 mg веднъж дневно за период на лечение от осем дни, потиска умерена до силна болка и възпаление както индометацин 50 mg три пъти дневно. Наблюдавано е потискане на болката на четвъртия час от започване на лечението.

При пациенти с анкилозиращ спондилит еторикоксиб 90 mg веднъж 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.

При клинични проучвания оценяващи постоперативна дентална болка, еторикоксиб 90 mg е прилаган веднъж дневно за период до три дни. В подгрупата на пациенти с умерена болка в началото, еторикоксиб 90 mg показва сходен аналгетичен ефект с този на ибупрофен 600 mg (16,11 спрямо 16,39; $P=0,722$), и по-силен от този на ацетаминофен/кодеин 600 mg/60 mg (11,00; $P<0,001$) и плацебо (6,84; $P<0,001$), измерено като общо облекчение на болката за първите 6 часа (TOPAR6). Процентът на пациентите, съобщили за употребата на допълнително лекарство по време на първите 24 часа от дозирането е 40,8% за еторикоксиб 90 mg, 25,5% за ибупрофен 600 mg Q6h и 46,7% за ацетаминофен/кодеин 600 mg/60 mg Q6h в сравнение със 76,2% за плацебо. В това проучване медианата на началото на действието (осезаемо облекчаване на болката) на 90 mg еторикоксиб е била 28 минути след приложението.

Безопасност

Програма Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) (Многонационална програма за продължително лечение с еторикоксиб и диклофенак)

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

MEDAL е изпитване с крайна точка, определена от СС резултати при 17 804 пациенти с ОА и 5700 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 пациенти 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 (максимален период: 16,6 месеца, средно: 11,4 месеца). Проучването EDGE II включва 4086 пациенти с РА, лекувани с еторикоксиб 90 mg дневно или диклофенак 150 mg дневно за период средно 19,2 месеца (максимален период: 33,1 месеца, средно: 24 месеца).

В обобщената програма MEDAL 34 701 пациенти с ОА или РА са лекувани за период от средно 17,9 месеца (максимален период: 42,3 месеца, средно: 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 ацетилсалицилова киселина.



Обща безопасност:

Няма значителни разлики между еторикоксиб и диклофенак по отношение на честотата на сърдечно-съдовите тромботични събития. Кардиоренални нежелани реакции се наблюдават по-често при еторикоксиб, отколкото при диклофенак, и тези ефекти са дозо-зависими (вж. конкретните резултати по-долу). Стомашно-чревни и чернодробни нежелани реакции се наблюдават значително по-често при диклофенак, отколкото при еторикоксиб. Честотата на нежеланите реакции в EDGE и EDGE II и на нежеланите реакции, оценени като сериозни или водещи до прекратяване участието в MEDAL, е по-висока при еторикоксиб в сравнение с диклофенак.

Сърдечно-съдови резултати за безопасност:

Честотата на потвърдените тромботични сърдечно-съдови сериозни нежелани реакции (включващи сърдечни, мозъчно-съдови и периферно-съдови събития) е сравнима за еторикоксиб и диклофенак, като данните са обобщени в таблицата по-долу. Няма статистически значими разлики в честотата на тромботичните събития между еторикоксиб и диклофенак при анализиранияте подгрупи пациенти с различен изходен сърдечно-съдов риск. Когато се разглеждат поотделно, относителният риск за потвърдени тромботични сърдечно-съдови сериозни нежелани реакции при еторикоксиб 60 mg или 90 mg в сравнение с диклофенак 150 mg са сходни.

Таблица 2: Честота на потвърдени тромботични СС събития (обобщена програма MEDAL)

	Еторикоксиб (N=16819) 25836 пациенто- години	Диклофенак (N=16483) 24766 пациенто- години	Сравнение между леченията
	Честота [†] (95% ДИ)	Честота [†] (95% ДИ)	Относителен риск (95% ДИ)
Потвърдени тромботични сърдечно-съдови 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 сърдечно-съдови 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 пациенто-години; ДИ = доверителен интервал
N = общ брой пациенти, включени в популацията по протокол

По протокол: всички събития при приложението на проучваното лечение или до 14 дни след прекратяването му (изключени: пациенти приели < 75 % от изпитваното лечение или приемали невключен в проучването НСПВС > 10 % от времето).

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



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

Кардиоренални събития:

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 застойната 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 90 mg еторикоксиб спрямо 150 mg 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 дозозависим. Честотата на прекратяванията поради свързани с оток нежелани реакции е по-висока при еторикоксиб, отколкото при диклофенак 150 mg, и този ефект е дозо-зависим (статистически значим за еторикоксиб 90 mg, но не за еторикоксиб 60 mg).

Кардиореналните резултати в EDGE и EDGE II съответстват на описаните за проучването MEDAL.

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

Програма MEDAL – резултати относно стомашно-чревната поносимост:

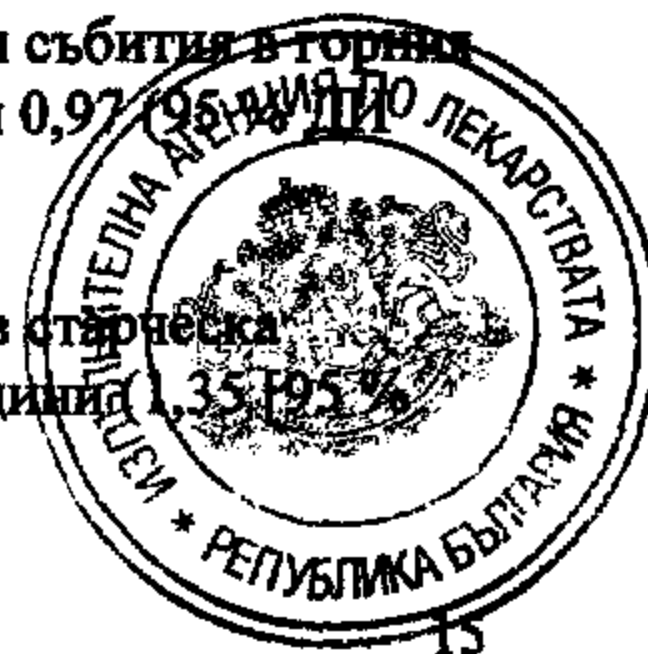
Значително по-ниска честота на прекратяване на лечението поради каквато и да е клинична (напр., диспепсия, коречна болка, язва) СЧ нежелана реакция се наблюдава при еторикоксиб в сравнение с диклофенак във всяко от трите проучвания, съставляващи програмата MEDAL. Честотата на прекратяване поради нежелана СЧ реакция на сто пациенто-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 относно стомашно-чревната безопасност:

Общите събития в горния СЧ тракт се определят като перфорации, язви и кървене. Подгрупата на общите събития в горния СЧ тракт, определени като усложнени, включва перфорации, обструкции и усложнено кървене; подгрупата на общите събития в горния СЧ тракт, определени като неусложнени, включва неусложнено кървене и неусложнени язви. Значително по-ниска честота на общи събития в горния СЧ тракт се наблюдава при еторикоксиб в сравнение с диклофенак. Няма значима разлика между еторикоксиб и диклофенак в честотата на усложнените събития. За подгрупата на кръвоизливи в горния СЧ тракт (комбинирани усложнени и неусложнени), 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 пациенто-години потвърдени усложнени и неусложнени клинични събития в горния СЧ тракт (перфорации, язви и кървене) е 0,67 (95 % ДИ 0,57, 0,77) за еторикоксиб и 0,97 (95 % ДИ 0,85, 1,10) за диклофенак, при относителен риск от 0,69 (95 % ДИ 0,57, 0,83).

Определена е честотата на потвърдените събития в горния СЧ тракт при пациенти в старческа възраст, като най-голямо намаление се наблюдава при пациенти на възраст ≥ 75 години (1,35 %).



ДИ 0,94, 1,87] спрямо 2,78 [95 % ДИ 2,14, 3,56] събития на сто пациенто-години съответно за еторикоксиб и диклофенак).

Честотата на потвърдените събития в долния СЧ тракт (перфорация на тънко и дебело черво, обструкция или кръвоизлив) не показва значителна разлика между еторикоксиб и диклофенак.

Програма MEDAL – резултати относно чернодробната безопасност:

Еторикоксиб се свързва със статистически значима по-ниска честота на прекратяване поради свързани с черния дроб 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 пациенто-години е 0,22 за еторикоксиб и 1,84 за диклофенак (p-стойност < 0,001 за еторикоксиб спрямо диклофенак). Въпреки това, повечето от чернодробните реакции в програмата MEDAL не са сериозни.

Допълнителни данни за тромботична сърдечно-съдова безопасност

В клинични проучвания извън тези от програмата MEDAL, приблизително 3100 пациенти 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 събития между пациентите на еторикоксиб ≥ 60 mg, плацебо или НСПВС без напроксен. Въпреки това, честотата на тези събития 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 в риск за тромбоемболични събития. Селективните COX-2 инхибитори намаляват образуването на системен (и поради това - евентуално ендотелен) простациклин, без да засягат тромбоксана на тромбоцитите. Клиничното значение на тези наблюдения не е установено.

Допълнителни данни относно стомашно-чревната безопасност

В две 12-седмични двойно-слепи ендоскопски проучвания, кумулативната честота на стомашно-чревните улцерации е значително по-ниска при пациенти, лекувани с еторикоксиб 120 mg веднъж дневно, отколкото при пациенти, лекувани с напроксен 500 mg два пъти дневно или ибупрофен 800 mg три пъти дневно. Еторикоксиб е с по-висока честота на улцерациите в сравнение с плацебо.

Проучване на бъбречната функция в старческа възраст

Рандомизирано, двойно-сляпо, паралелно-групово, плацебо-контролирано проучване оценява ефекта на 15 дневно лечение с еторикоксиб (90 mg), целекоксиб (200 mg два пъти дневно), напроксен (500 mg два пъти дневно) и плацебо върху екскрецията на натрий в урината, кръвното налягане и други параметри на бъбречната функция при лица на възраст 60 до 85 години на диета от 200 mEq/ден натрий. Еторикоксиб, целекоксиб и напроксен имат близък ефект върху уринарната екскреция на натрий за двуседмичния период на лечение. При всички активни сравнителни продукти се наблюдава повишение в сравнение с плацебо по отношение на систолното артериално налягане; еторикоксиб, обаче, се свързва със статистически значимо повишение на 14-ия ден в сравнение с целекоксиб и напроксен (средна промяна спрямо изходната стойност на систолното артериално налягане: еторикоксиб 7,7 mmHg, целекоксиб 2,4 mmHg, напроксен 3,6 mmHg).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение еторикоксиб се абсорбира добре. Абсолютната му бионаличност е приблизително 100 %. След дозиране на 120 mg веднъж дневно до достигане на равновесно състояние, пикова плазмена концентрация (средна C_{max} = 3,6 микрограма/ml) е наблюдавана приблизително 1 час (T_{max}) след приложение при възрастни пациенти на гладно. Средногеометричната площ под кривата (AUC_{0-24hr}) е 37,8 микрограма•hr/ml. Фармакокинетиката на еторикоксиб е линейна в рамките на клиничния дозов интервал.



Приемът с храна (богата на мазнини) не повлиява степента на абсорбция на еторикоксиб след приложение на доза от 120 mg. Скоростта на абсорбцията е повлияна, което води до 36 % намаление на T_{max} и увеличение на T_{max} с 2 часа. Тези данни не са били сметени за клинично значими. В клиничните проучвания еторикоксиб е прилаган независимо от приема на храна.

Разпределение

Еторикоксиб се свързва с плазмените протеини в приблизително 92 % при концентрации от 0,05 до 5 микрограма/ml. Обемът на разпределение при равновесно състояние (V_{dss}) е бил приблизително 120 l при хора.

Еторикоксиб преминава плацентната бариера при плъхове и зайци, и хематоенцефалната бариера при плъхове.

Метаболизъм

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

При хора са идентифицирани пет метаболита. Основният метаболитен продукт е 6'-карбоксил киселинно производно 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 % е установена под формата на непроменено лекарство.

Елиминирането на еторикоксиб става предимно чрез метаболизиране и последваща ренална екскреция. Концентрации на равновесно състояние 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 старческа възраст: Фармакокинетиката при пациенти в старческа възраст (65-годишна възраст и повече) е близка до тази при младите.

Пол: Фармакокинетиката на еторикоксиб е сходна при мъже и жени.

Чернодробна недостатъчност: При пациентите с лека степен на чернодробно увреждане (индекс 5-6 по Child-Pugh), прилагането на еторикоксиб в доза 60 mg веднъж дневно е довело до приблизително 16 % по-голяма средна AUC в сравнение със здравите индивиди на същия дозов режим. При пациентите с умерена степен на чернодробно увреждане (индекс 7-9 по Child-Pugh), прилагането на еторикоксиб в доза 60 mg *през ден* е довело до средна AUC, близка до тази на здравите индивиди при дозов режим от 60 mg веднъж дневно; еторикоксиб 30 mg веднъж дневно не е проучван в тази популация. Няма клинични и фармакокинетични данни за пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (индекс ≥ 10 по Child-Pugh) (вж. точки 4.2 и 4.3).

Бъбречна недостатъчност: Фармакокинетиката при еднократна доза от 120 mg еторикоксиб, приложена на пациенти с умерена до тежка 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 приблизително 50 ml/min) (вж. точки 4.3 и 4.4).

Педиатрични пациенти: Фармакокинетиката на еторикоксиб при педиатрични пациенти (възраст < 12 години) не е изследвана.

При фармакокинетично проучване (n=16) проведено при юноши (възраст от 12 до 17 години) фармакокинетиката при юноши с тегло от 40 до 60 kg при доза на еторикоксиб от 60 mg веднъж дневно и при юноши с тегло >60 kg, получаващи доза на еторикоксиб 90 mg веднъж дневно, е била близка до тази на възрастни, получили еторикоксиб в доза 90 mg веднъж дневно. Безопасността и ефективността на еторикоксиб при педиатрични пациенти не са изследвани (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

Гастроинтестиналната токсичност на еторикоксиб при плъховете се увеличава с дозата и времето на експозиция. В проучване за токсичността на еторикоксиб продължило 14 седмици, улцерации на стомашно-чревния 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 стомашно-чревния 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.

Еторикоксиб 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 дозозависимо 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.).

Еторикоксиб се екскретира в млякото на плъховете при лактация, като концентрациите са приблизително два пъти над тези в плазмата. Теглото на малките е намаляло при храненето с мляко от женски плъхове, които са получавали еторикоксиб по време на лактация.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина:

Калциев хидрогенфосфат, безводен

Целулоза, микрокристална

Повидон K29-32

Магнезиев стеарат



Кроскармелоза натрий

Покритие на таблетката:

Хипромелоза

Лактоза монохидрат

Титанов диоксид (E171)

Триацетин

Допълнително в 30 mg, 60 mg, 120 mg:

Индиго кармин алуминиев лак (E132)

Железен оксид, жълт (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

30 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

ОПА/Алуминий/PVC/алуминиеви блистери

Опаковка за таблетки от HDPE, със защитена срещу отвяване от деца винтова капачка, съдържаща сушител (силициев гел).

Видове опаковки: 5, 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 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

Sandoz d.d.

Verovškova 57,

1000 Ljubljana

Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Per.№

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



Дата на първо разрешаване:

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

06/2016

