

ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Етористад 60 mg филмирани таблетки
Етористад 90 mg филмирани таблетки
Етористад 120 mg филмирани таблетки

Etoristad 60 mg film-coated tablets
Etoristad 90 mg film-coated tablets
Etoristad 120 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕ...	
Кратка характеристика на продукта - Приложение	
Към Рег. №	20170295/96/97
Разрешение №	ВГ/МК/МР 61323-5
Одобрение №	06-01-2023
ВГ/МК/МР 61399-401/ 17-01-2023	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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:

Всяка филмирана таблетка Етористад 60 mg съдържа 1,06 mg лактоза (под формата на лактоза монохидрат).
Всяка филмирана таблетка Етористад 90 mg съдържа 1,60 mg лактоза (под формата на лактоза монохидрат).
Всяка филмирана таблетка Етористад 120 mg съдържа 2,13 mg лактоза (под формата на лактоза монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Етористад 60 mg: Тъмнозелена, кръгла, двойноизпъкнала филмирана таблетка с диаметър 6,5 mm.
Етористад 90 mg: Бяла, кръгла, двойноизпъкнала филмирана таблетка с диаметър 7,5 mm.
Етористад 120 mg: Светлозелена, кръгла, двойноизпъкнала филмирана таблетка с диаметър 8,5 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Етористад е показан при възрастни и юноши над 16 години за симптоматично облекчение на остеоартрит, ревматоиден артрит и анкилозиращ спондилит и на болката и възпалителната симптоматика при остър подагрозен артрит.

Етористад е показан за краткосрочно лечение на умерена болка, свързана с дентална операция.

Решението за предписване на селективен СОХ - 2 инхибитор трябва да се основава на оценка на цялостния риск при отделния пациент (вж. точки 4.3, 4.4).

Етористад е показан при възрастни и юноши над 16 години.



4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Тъй като сърдечно-съдовите рискове на еторикоксиб могат да нарастват с дозата и продължителността на експозиция, трябва да се използват възможно най-кратката продължителност на лечение и най-ниската ефективна дневна доза. Нуждите на пациента от симптоматично облекчение и отговора към лечението трябва да бъдат преоценявани периодично, особено при пациенти с остеоартрит (вж. точки 4.3, 4.4, 4.8 и 5.1).

Остеоартрит:

Обичайната препоръчителна дневна доза е 30 mg. При някои пациенти с недостатъчно облекчаване на симптомите, повишаване на дозата до 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:

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 на 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 приеман в продължение на 8 дни.

Постоперативна болка след дентална операция

Препоръчителната доза е 90 mg веднъж дневно, ограничено максимум до 3 дни. Някои пациенти може да се нуждаят от друга постоперативна аналгезия в допълнение към Етористад по време на тридневния период на лечение.

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

Дозата за остеоартрит не трябва да надвишава 60 mg дневно.

Дозата за ревматоиден артрит 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.

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

Специални популации

Пациенти в старческа възраст:

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

Пациенти с чернодробно увреждане:

Независимо от индикацията при пациентите с лека степен на чернодробно увреждане (Скала-Ръйс индекс 5-6) не трябва да се надвишава доза от 60 mg веднъж на ден. При пациентите с умерено



степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh индекс 7-9), независимо от индикацията, дозата от 30 mg веднъж дневно не трябва да се надхвърля.

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

Пациенти с бъбречно увреждане:

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).

Педиатрична популация

Еторикоксиб е противопоказан за употреба при деца и юноши под 16 години (вж. точка 4.3).

Начин на приложение:

Етористад е предназначен за перорално приложение. Може да се приема на гладно или по време на хранене. Ефектът на лекарствения продукт може да настъпи по-бързо, когато Етористад 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 към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- активна пептична язва или кървене от гастро-интестиналния (ГИ) тракт;
- пациенти, които след прием на ацетилсалицилова киселина или НСПВС, включително COX-2 (циклооксигеназа-2) инхибитори са проявяват бронхоспазм, остър ринит, носни полипи, ангионевротичен едем, уртикария или други алергични реакции;
- бременност и кърмене (вж. точки 4.6 и 5.3).
- тежко нарушение на чернодробната функция (серумен албумин < 25 g/l или индекс на Child - Pugh ≥ 10);
- пациенти с креатининов клирънс < 30 ml/min;
- деца и юноши под 16 годишна възраст;
- възпалителни заболявания на червата;
- застойна сърдечна недостатъчност (II-IV клас по NYHA);
- пациенти с хипертония, чието кръвно налягане е трайно увеличено над 140/90 mmHg и не е адекватно контролирано;
- установена исхемична болест на сърцето, периферна артериална болест и/или мозъчно-съдова болест

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Стомашно-чревни ефекти

При пациенти, лекувани с еторикоксиб, са били наблюдавани усложнения на горните отдели на стомашно-чревния тракт (перфорации, язви или кървене), като някои от тях са били с фатален изход. Внимателно трябва да се подхожда при лечение на пациенти с висок риск от развитие на стомашно-чревни усложнения от НСПВС: пациенти в старческа възраст, пациенти, употребяващи



едновременно друго НСПВС или ацетилсалицилова киселина или пациенти с анамнеза за стомашно-чревно заболяване като язва и кървене от стомашно-чревния тракт.

При едновременно лечение с ацетилсалицилова киселина (дори и в ниски дози) и еторикоксиб съществува допълнително увеличаване на риска от стомашно-чревни нежелани реакции за еторикоксиб (стомашно-чревна язва или други стомашно-чревни усложнения).

Значителна разлика по отношение на гастро-интестиналната безопасност между селективни COX-2 инхибитори + ацетилсалицилова киселина спрямо НСПВС + ацетилсалицилова киселина не е демонстрирана в дългосрочни клинични проучвания (вж. точка 5.1).

Сърдечно-съдови ефекти

Клинични проучвания предполагат, че лекарствения 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.

Тъй като сърдечно-съдовите рискове на еторикоксиб могат да нарастнат с дозата и продължителността на прилагане, трябва да се използват възможно най-ниската ефективна дневна доза за най-кратък период от време. Необходимостта на пациента от симптоматично облекчение и отговора към лечението трябва да бъдат оценявани периодично, особено при пациенти с остеоартрит (вж. точка 4.2, 4.3, 4.8 и 5.1).

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

Селективните COX-2 инхибитори не заместват ацетилсалициловата киселина за профилактика на сърдечно-съдови тромбоемболични заболявания поради липсата на антиагрегантни ефекти. Ето защо, антиагрегантното лечение не трябва да бъде прекъсвано (вж. точка 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 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 мониторирането на бъбречната функция.

Задръжка на течности, оток и хипертония

Както и при други лекарства, инхибиращи простагландиновата синтеза, при пациенти, вземащи еторикоксиб, е възможна задръжка на течности и поява на отоци.

Всички НСПВС, включително еторикоксиб може да се свържат с новопоявила се или рекурентна застойна сърдечна недостатъчност. За информация относно определяния от дозата отговор при еторикоксиб вижте точка 5.1. Внимателно трябва да се подхожда към пациентите с анамнеза за сърдечна недостатъчност, левокамерна дисфункция, хипертония, както и към пациенти 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 във 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 периодически 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 около 1% от пациентите в клиничните проучвания, които са лекувани с еторикоксиб до 1 година при доза 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 патологични резултати от чернодробните тестове (три пъти над нормалната горна граница), лечението с еторикоксиб трябва да се прекрати.

Общи ефекти:

Ако по време на лечение се влошат функциите на която и да е органна система, описани по-горе, трябва да бъдат предприети подходящи мерки и да се обмисли прекратяване на лечението 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.

Много рядко са съобщавани сериозни кожни реакции, някои от които фатални, включително екسفолитивен дерматит, синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза, във връзка с употребата на еторикоксиб (вж. точка 4.8). Пациентите са изложени на най-висок риск от такива реакции в началото на лечението; появата на реакцията в повечето случаи се наблюдава през първия месец от лечението. При пациенти, получаващи еторикоксиб, има съобщения за сериозни реакции на свръхчувствителност (анафилаксия и ангиоедем) (вж. точка 4.8). При пациенти с анамнеза за алергия към сулфонамиди или алергия към всяко друго лекарство може да съществува по-висок риск от сериозни кожни реакции или реакции на свръхчувствителност (вж. точка 4.3). Еторикоксиб трябва да бъде спрял при първата поява на кожен обрив, лигавични лезии или всяка друга проява на свръхчувствителност.

Еторикоксиб може да замаскира фебрилитет или други прояви на възпаление.

При пациенти на съпътстващо лечение с варфарин са наблюдавани сериозни кръвоизливи. Необходимо е повишено внимание при комбиниране на еторикоксиб с варфарин и други перорални антикоагуланти (вж. точка 4.5).

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

Помощни вещества

Лактоза



Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакодинамични взаимодействия

Перорални антикоагуланти:

При пациенти, стабилизирани на хронично лечение с варфарин, прилагането на 120 mg еторикоксиб е свързано с 13% увеличение на INR (международен нормализиран коефициент) и на протромбиновото време. Затова при пациенти, получаващи антикоагуланти, е необходимо стриктно проследяване по отношение на протромбиновото време/международен нормализиран коефициент (INR), особено през първите дни от започване на лечението с еторикоксиб или промяна в дозата на еторикоксиб (вж. точка 4.4).

Диуретици, AIIРА, ACE инхибитори

НСПВС могат да намалят ефекта на диуретици и антихипертензивни лекарствени продукти. При някои пациенти с компрометирана бъбречна функция (напр. дехидратирани пациенти, пациенти на диуретично лечение или пациенти в старческа възраст), едновременното използване на ACE инхибитори или ангиотензин II рецепторни антагонисти, които инхибират циклооксигензата може да предизвика допълнително влошаване на бъбречната функция, включително развитие на остра бъбречна недостатъчност, което обикновено е обратимо. Този факт трябва да се има предвид при пациенти, които приемат едновременно еторикоксиб и ACE инхибитори или ангиотензин II антагонисти. Поради това тази комбинация трябва да се прилага внимателно, особено при по-възрастни пациенти. Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани и да се има предвид проследяване на бъбречната функция след започване на съпътстващата 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 антиагрегатната активност на ацетилсалициловата киселина (доза 81 mg веднъж на ден).

Еторикоксиб може да бъде прилаган с ниски дози ацетилсалицилова киселина, но не е заместител на ацетилсалициловата киселина за целите на сърдечно-съдовата профилактика. Както и при другите НСПВС, представените проучвания показват повишен риск от гастро-интестинални разязвявания и други гастро-интестинални усложнения при едновременното приложение на еторикоксиб и ацетилсалицилова киселина в ниски дози в сравнение със самостоятелното му приложение (виж точка 5.1). 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 (виж точки 5.1 и 4.4).

Циклоспорин и такролимус:

Въпреки, че това взаимодействие с еторикоксиб не е проучвано, предполага се, че едновременното приложение на НСПВС и циклоспорин или такролимус увеличава нефротоксичния ефект на двете лекарства: циклоспорин и такролимус. При комбиниране на еторикоксиб и някое от тези лекарства бъбречната функция трябва да бъде мониторирана.



Фармакокинетични взаимодействия

Ефекти на целекоксиб 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 еторикоксиб 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 бъбречният клирънс на метотрексат с 13%. Препоръчва се мониториране на токсични ефекти на метотрексат, когато той се прилага в комбинация 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 стационарно състояние AUC 0-24 h за ЕЕ с 37%. Прилагането на Етористад 120 mg със същия перорален контрацептив, едновременно или с интервал от 12 часа, е увеличило площта под кривата при стационарно състояние AUC 0-24 h за ЕЕ от 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 (например прояви на венозна тромбемболия при рискови жени).

Хормонозаместителна терапия: Прилагането на еторикоксиб заедно с хормонозаместителна терапия, съставена от конюгирани естрогени (0,625 mg премарин) в продължение на 28 дни, е увеличило площта под кривата при стационарно състояние AUC 0-24 h на неконюгирания естрон (41%), еквилин (76%), и 17- β -естрадиол (22%). Ефектът на препоръчителните хронични дози еторикоксиб (30, 60 и 90 mg) не е бил проучен. Площите под кривата AUC 0-24 h на тези естрогенни съставки на Премарин при едновременното му прилагане с еторикоксиб са били по-малко от половината, в сравнение с тези при самостоятелното прилагане на Премарин и увеличаване на дозата му от 0,625 mg на 1,25 mg. Клиничното значение на тези увеличения не е известно и по-високи дози на Премарин 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 хормонозаместителна терапия.

Преднизон /преднизолон: Според данните от проведените клинични проучвания за оценка на лекарствените 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 под кривата при стационарно състояние AUC 0-24 h или бъбречно елиминиране на дигоксин. Наблюдавано е увеличение на C_{max} (максимална концентрация) за дигоксин (приблизително 33%). Това увеличение не е от съществено значение за повечето пациенти. Все пак пациентите, които са с повишен риск за дигоксинова интоксикация, трябва да бъдат проследявани за проявите на такава интоксикация, когато двете лекарства, еторикоксиб и дигоксин, се прилагат едновременно.



Ефект на еторикоксид върху лекарствата, които се метаболизират чрез сулфотрансфери

Еторикоксид е инхибитор на сулфотрансферазата в човешкия организъм, по-специално SULT1E1 и е установено, че води до повишаване на серумната концентрация на етинилестрадиола (ЕЕ). Доколкото познанието за ефектите върху множеството сулфотрансфери 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 еторикоксид се прилага едновременно с други лекарства, които се метаболизират главно от сулфотрансферите (напр. перорални салбутамол и миноксидил).

Ефект на еторикоксид върху лекарствата, които се метаболизират от CYP изоензимите

Въз основа на изследвания *in vitro*, еторикоксид не се очаква да инхибира цитохромите Р450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 или 3A4. В проучване при здрави хора, прилагането на еторикоксид в доза 120 mg дневно не е довело до промяна в активността на чернодробния CYP3A4, оценена чрез еритромициновия дихателен тест.

Ефект на други лекарства върху фармакокинетиката на еторикоксид

Основният път на метаболизиране на еторикоксид е зависим от CYP ензимите. CYP3A4 изглежда влияе върху метаболизма на еторикоксид *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 еторикоксид при еднократна доза от 60 mg (43% увеличение на AUC).

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

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

Антиациди: Антиацидите не влияят върху фармакокинетиката на еторикоксид в клинично значима степен.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма клинични данни за влиянието на еторикоксид по време на бременност. Проучванията при животни (плъхове и зайци) са установили репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Потенциалният риск по време на бременност при хора е неизвестен. Еторикоксид, както и другите лекарствени продукти, които инхибират синтеза на простагландин, може да предизвика маточна слабост и преждевременно затваряне на дуктус артериозус (Боталовия проток) през последните



триместър. Еторикоксиб е противопоказан за прилагане по време на бременност (вж. точка 4.3). При забременяване по време на лечение, приемът на еторикоксиб трябва да бъде прекратен.

Кърмене

Еторикоксиб се екскретира в млякото на плъхове в концентрации, подобни на тези в плазмата. Не е известно дали еторикоксиб се отделя в човешката кърма. Жени, които приемат еторикоксиб, не трябва да кърмят (вж. точки 4.3 и 5.3).

Фертилитет

Употребата на еторикоксиб, както и на всяко друго вещество, за което е известно, че инхибира СОХ-2, не се препоръчва при жени, опитващи се да забременеят.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациенти, които усещат замаяност, световъртеж или сънливост, докато приемат еторикоксиб, трябва да избягват да шофират или да работят с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

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

При клиничните проучвания, профила на нежеланите реакции е бил сходен при пациенти с остеоартрит (ОА) или ревматоиден артрит (РА), 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 реакции при това проучване е бил в общи линии близък до този, наблюдаван при комбинираните проучвания за ОА, РА и болка в кръста.

В програма за проследяване на сърдечно-съдовата безопасност с обобщени данни от три клинични изпитвания спрямо активен компонент, 17412 пациенти с ОА или РА са лекувани с еторикоксиб (60 mg или 90 mg) при средна продължителност на лечението 18 месеца. Данните за безопасност и подробностите за тази програма са представени в точка 5.1.

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

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 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 до 7 дни за остра болка или в периода след пускане на пазара (вж таблица 1).



Таблица 1

Системо-органен клас	Нежелани реакции	Категория честота
Инфекции и инфестации	алвеоларен остейт	Чести
	гастроентерит, инфекции на горните дихателни пътища, уринарни инфекции	Нечести
Нарушения на кръвта и лимфната система	анемия (предимно свързана със стомашно-чревна кървене), левкопения, тромбоцитопения	Нечести
Нарушения на имунната система	свръхчувствителност‡	Нечести
	Ангиоедем (анафилактични/анафилктоидни реакции, включително шок) ‡	редки
Нарушения на метаболизма и храненето	едем /задръжка на течности	Чести
	увеличение или намаление на апетита, увеличение на телното	Нечести
Психични нарушения	Тревожност, депресия, намалена възможност за умствена работа, халюцинации‡	Нечести
	Обърканост, безпокойство‡	Редки
Нарушения на нервната система	Замаяност, главоболие	Чести
	Дисгеузия, безсъние, парестезия/хипестезия, сънливост	Нечести
Нарушения на очите	Замъглено зрение, конюнктивит	Нечести
Нарушения на ухото и лабиринта	шум в ушите, световъртеж	Нечести
Сърдечни нарушения	Палпитации, аритмия‡	
	Предсърдно мъждене, тахикардия, застойна сърдечна недостатъчност, неспецифични промени в ЕКГ, стенокардия‡, миокарден инфаркт‡	Нечести
Съдови нарушения	хипертония	Чести
	Зачервяване, мозъчно-съдови инциденти‡, преходна исхемична атака, 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,	Нечести



	гастродуоденална язва, пептични язви, включващи перфорации и кървене от стомашно-чревния, синдром на раздразненото черво, панкреатит‡	
Хепато-билиарни нарушения	Увеличение на ALT, увеличение на AST	Чести
	хепатит‡	Редки
	Чернодробна недостатъчност, жълтеница‡	Редки
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	екхимози	Чести
	Оток на лицето, сърбеж, обрив, еритема‡, уртикария‡	Нечести
	Синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза, непрогресиращ лекарствен обрив‡	Редки
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Мускулни крампи /спазми, болка/ригидност на мускулатурата	Нечести
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Протеинурия, повишение на серумния креатинин, бъбречно нарушение/недостатъчност ‡ (вж. точка 4.4)	Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения /умора, грипоподобно състояние	Чести
	Гръдна болка	Нечести
Изследвания	Увеличение на уреята в кръвта, увеличение на креатинфосфокиназата, хиперкалиемия, увеличение на пикочната киселина	Нечести
	Понижаване на нивата на натрий в кръвта	Редки

*Категория честота: дефинирана за всеки термин на 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 през постмаркетинговото наблюдение. Честотата на нейното съобщаване е оценена на базата на най-високата честота, наблюдавана в данните от клинични изпитвания, обобщени по индикация и одобрена доза.

Категорията честота „редки“ е определена според ръководството за Кратка характеристика на продукта (КХП) (рев.2, септември 2009) на база определената горна граница на 95% доверителен



интервал за 0 събития, като се има предвид броя участници, лекувани с Етористад, в анализа на данните от фаза III, обобщени по доза и индикация (n=15 470).

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

§ На база на анализи на дългосрочни клинични изпитвания с плацебо и активна контрола, селективните СОХ-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 на базата на съществуващи данни (нечести).

Следните сериозни нежелани лекарствени реакции са били наблюдавани при употребата на НСПВС и поради това не могат да се изключат и за еторикоксиб: нефротоксичност включително 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:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

По време на клинични проучвания еднократното прилагане на доза до 500 mg еторикоксиб и няколко дози до 150 mg/ден 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 на безопасност на еторикоксиб (напр. стомашно-чревни прояви, кардио-ренални прояви).

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

Еторикоксиб не се отстранява чрез хемодиализа; не се знае дали еторикоксиб може да бъде отстранен чрез перитонеална диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: противовъзпалителни и противоревматични продукти, нестероидни средства, Коксиби
АТС код: M01AH05



Механизъм на действие

Еторикоксиб е перорален селективен инхибитор на циклооксигеназа-2 (COX-2) в рамките на клинично използвания дозов интервал. По време на клиничните фармакологични проучвания е бил отчетен дозозависим 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.

Фармакодинамични ефекти

Циклооксигеназата е отговорна за произвеждането на простагландини. Познати са две изоензимни форми, COX-1 и COX-2. COX-2 е изоформата на ензима, която индуцира провъзпалителни стимули и за която се предполага, че е основно отговорна за синтеза на протанойдни медиатори на болката, възпалението и температурата. COX-2 участва също и в овулацията, имплантацията и затварянето на дуктус артериозус, регулацията на бъбречната функция и функциите на централната нервна система (повишение на телесната температура, усещане за болка и когнитивната функция). Възможно е да играе роля и при заздравяване на язви. COX-2 е идентифицирана в тъканите около стомашни язви при човек, но връзката му с излекуването на язви не е уточнено.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасност

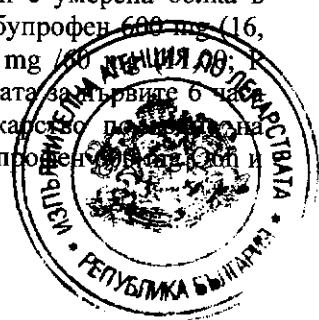
При пациенти с остеоартрит, еторикоксиб в доза 60 mg един път дневно значително облекчава болката и повишава оценката на пациента за състоянието на заболяването. Тези благоприятни ефекти се наблюдават от втория ден на лечението и се запазват до 52 седмици. Проучванията върху еторикоксиб 30 mg един път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

При пациентите с ревматоиден артрит, еторикоксиб 90 mg един път дневно осигурява значително подобрение по отношение на болка, възпаление и подвижност. Тези благоприятни ефекти се запазват за целия 12-седмичен период на лечение.

При пациентите с пристъп на остър подагрозен артрит, еторикоксиб 120 mg един път дневно за период на лечение от осем дни, потиска умерена до силна болка и възпаление така, както индометацин 50 mg три пъти дневно. Потискане на болката има на четвъртия час от започване на лечението.

При пациенти с анкилозиращ спондилит, еторикоксиб 90 mg веднъж дневно дава значително подобрение 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 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 срещу 16,39; $P=0,722$), и по-силен от този на парацетамол/кодеин 600 mg (16,11 срещу 16,39; $P<0,001$) и плацебо (6,84; $P<0,001$), измерено като общо облекчение на болката за първите 6 часа (TOPAR6). Частта пациенти, съобщили за употреба на допълнително лекарство по време на първите 24 часа от дозирането, са 40,8% за еторикоксиб 90 mg, 25,5% за ибупрофен 600 mg и 11,1% за плацебо.



46,7% за парацетамол /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 прилагани еторикоксиб и диклофенак)

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

Проучването MEDAL е проучване с крайна точка, определена от СС резултатите при 17 804 пациенти с остеоартрит и 5 700 с ревматоиден артрит, лекувани с еторикоксиб 60 mg (остеоартрит) или 90 mg (остеоартрит и ревматоиден артрит) 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 остеоартрит, лекувани с доза еторикоксиб от 90 mg дневно (1,5 пъти дозата препоръчителна за остеоартрит) или диклофенак 150 mg дневно за период средно 9,1 месеца (максимум 33,1 месеца, медиана 24 месеца).

В обобщената програма MEDAL 34 701 пациенти с остеоартрит или ревматоиден артрит 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 еторикоксиб и диклофенак в честотата на сърдечно-съдовите тромботични прояви. Кардио-ренални нежелани реакции се наблюдават по-често при еторикоксиб, отколкото при диклофенак и тези ефекти са дозозависими (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 сериозни нежелани реакции (включващи сърдечни, мозъчно-съдови и периферно-съдови прояви) е сравнима за еторикоксиб и диклофенак, като резултатите са обобщени в таблицата по-долу. Няма статистически значими разлики в честотата на тромботичните събития между еторикоксиб и диклофенак при всички анализирани подгрупи, включително различни пациенти в цялата гама на изходния сърдечно-съдов риск. Когато се разглеждат поотделно, относителният риск за потвърдени тромботични сърдечно-съдови нежелани реакции при еторикоксиб 60 mg или 90 mg в сравнение с диклофенак 150 mg е сходен.



Таблица 2: Честота на потвърдени тромботични сърдечно-съдови прояви (обобщена програма MEDAL)

	Еторикоксиб (N=16819) 25 836 пациент години	Диклофенак (N=16483) 24766 пациент години	Сравнения между лечения
	Честота * (95% CI)	Честота * (95% CI)	Относителен риск (95% CI)
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 лечение	1,25 (1,14 1,36)	1,19 (1,08 1,30)	1,05 (0,93 1,19)
Потвърдени сърдечни прояви			
По протокол	0,71 (0,61 0,82)	0,78 (0,68 0,90)	0,90 (0,74 1,10)
Намерение за лечение	0,69 (0,61 0,78)	0,70 (0,62 0,79)	0,99 (0,84 1,17)
Потвърдени мозъчни-съдови прояви			
По протокол	0,34 (0,28 0,42)	0,32 (0,25 0,40)	1,08 (0,80 1,46)
Намерение за лечение	0,33 (0,28 0,39)	0,29 (0,24 0,35)	1,12 (0,87 1,44)
Потвърдени периферни съдови прояви			
По протокол	0,20 (0,15 0,27)	0,22 (0,17 0,29)	0,92 (0,63 1,35)
Намерение за лечение	0,24 (0,20 0,30)	0,23 (0,18 0,28)	1,08 (0,81 1,44)
* Събития на 100 пациенто/години; CI=доверителен интервал; N=общ брой пациенти, включени в популацията по протокол			
По протокол: всички прояви при приложението на проучваното лечение или до 14 дни след прекратяването му (изключени: пациенти, приели <75% от изпитваното лечение или приемали невключено в проучването НСПВС >10% от времето).			
Намерение за лечение: всички потвърдени прояви до края на изпитването (включително пациенти, потенциално изложени на невключени в проучването интервенции след преустановяване на изпитваното лечение). Общ брой рандомизирани пациенти, n=17 412 на еторикоксиб и 17 289 на диклофенак.			

Сърдечно-съдова смъртност, както и общата смъртност, са сходни при лекуваните групи с еторикоксиб и диклофенак.

Кардиоренални 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 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 остеоартрит). 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, отколкото при диклофенак 150 mg, и този ефект е дозозависим (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 на 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 каквато и да е клинична стомашно-чревна нежелана реакция (напр. диспепсия, коремна болка, язва) се наблюдава при еторикоксиб в сравнение с диклофенак във всяко от трите проучвания съставляващи програмата MEDAL. Честотата на прекратяване поради нежелана стомашно-чревна реакция на сто пациенто/години за целия период на проучване е както следва: 3,23 за еторикоксиб и 4,96 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 стомашно-чревни прояви се определят като перфорации, язви и кървене. Подгрупата общи горни стомашно-чревни прояви, определени като усложнени, включва перфорации, обструкции и усложнено кървене; подгрупата общи горни стомашно-чревни прояви, определени като неусложнени, включва неусложнено кървене и неусложнени язви. Значително по-ниска честота на общи горни стомашно-чревни 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 стомашно-чревен тракт (усложнени и неусложнени комбинирани), няма значима разлика между еторикоксиб и диклофенак. Ползата от приложението по отношение на горния стомашно-чревен тракт на еторикоксиб в сравнение с диклофенак не е статистически значима за пациенти, приемащи едновременно ниска доза аспирин (приблизително 33% от пациентите).

Честотата за сто пациенто/години на потвърдени усложнени и неусложнени клинични прояви от горния стомашно-чревен тракт (перфорации, язви и кървене) е 0,67 (95% CI 0,57 0,77) за еторикоксиб и 0,97 (95% CI 0,85 1,10) за диклофенак, даващо относителен риск от 0,69 (95% CI 0,57 0,83).

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

Честотата на потвърдените прояви от долния стомашно-чревен тракт (перфорация на тънко и дебело черво, обструкция или кръвоизлив) не показва значителна разлика между еторикоксиб и диклофенак.

Програма MEDAL – резултати за чернодробна безопасност

Еторикоксиб се свързва със статистически значимо 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 лечението поради свързана с черния дроб нежелана реакция. Честотата за сто пациенто/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 свързани с чернодробна безопасност.



Допълнителни данни за тромботична сърдечно-съдова безопасност

В клинични проучвания извън тези от програма MEDAL, приблизително 3100 индивида 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 ненапроксенови 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 ендотелен) простаглицлин, без да засягат тромбоксана на тромбоцитите. Клиничното значение на тези наблюдения не е установено.

Допълнителни данни за стомашно-чревна безопасност

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

Проучване на бъбречната функция при пациенти в старческа възраст

Рандомизирано, двойно-сляпо, паралелно-групово, плацебо-контролирано проучване оценява ефекта от 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 пациенти на възраст 60 и 85 години на диѐта от 200 mEq/ден натрий. Еторикоксиб, целекоксиб и напроксен имат близък ефект върху уринарната екскреция на натрий за двуседмичния период на лечение. Всички продукти за активно сравнение показват повишение в сравнение с плацебо на систоличното кръвно налягане, еторикоксиб се свързва обаче със статистически значимо повишение на Ден 14 в сравнение с целекоксиб и напроксен (средната промяна спрямо изходното ниво за систоличното артериално налягане: еторикоксиб 7,7 mmHg, целекоксиб 2,4 mmHg, напроксен).

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 μ g/ml) е наблюдавана приблизително 1 час (T_{max}) след приложението при възрастни пациенти на гладно. Средногеометричната $AUC_{0-24 h}$ е 37,8 μ g•hr/ml. Фармакокинетиката на еторикоксиб е линейна в рамките на клиничния дозов интервал.

Приемът с храна, богата на мазнини няма ефект върху степента на абсорбция на еторикоксиб 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 изследвания еторикоксиб е бил взиман независимо от приема на храна.

Разпределение

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



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

Биотрансформация

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 еторикоксиб *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 проучвани.

Идентифицирани са пет метаболита при човека. Основният метаболитен продукт е 6'-карбокси киселинно производно на еторикоксиб, образувано 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 инхибира COX-1.

Елиминиране

След прилагането на еднократна, маркирана с радиоизотоп доза от 25 mg еторикоксиб интравенозно на здрави лица, 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. Устойчиви равновесни концентрации 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 полуживот от приблизително 22 часа. Плазменият клирънс след интравенозна доза от 25 mg е приблизително 50 ml /минута.

Специални групи пациенти

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

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

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

Бъбречно увреждане: 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 лица. Хемодиализата е имала малък принос по отношение на елиминирането (диализен клирънс приблизително 50 ml/минута) (вж. точки 4.3 и 4.4).

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



При фармакокинетично проучване (n=16) проведено сред юноши (възраст 12 – 17 години) фармакокинетиката при юношите с тегло от 40 до 60 kg при доза еторикоксиб от 60 mg веднъж на ден и при юношите с тегло > 60 kg (доза еторикоксиб 90 mg веднъж на ден) е била близка до тази на възрастни, получили еторикоксиб в доза 90 mg веднъж на ден. 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 при хора [90 mg] и системна ежедневна експозиция в продължение на приблизително 2 години.

Хепатоцелуларният и тиреоидният фоликулоцелуларен аденом, наблюдавани при плъховете, са били сметени 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.

Гастро-интестиналната токсичност на еторикоксиб при плъховете се увеличава с дозата и времето на експозиция. В проучване на 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 гастро-интестинални 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, че 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 на таблетката

Калциев хидроген фосфат

Микрокристална целулоза

Повидон K29-32

Кроскармелоза натрий

Магнезиев стеарат

Обвивка на таблетката

Хипромелоза

Лактоза монохидрат



Титанов диоксид (E171)
Триацетин

Етористад 60 mg и 120 mg филмирани таблетки съдържат още:
Индигокармин (E132)
Жълт железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

4 години.

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-алуминиев блистер
или опаковка от полиетилен с висока плътност (HDPE)

Налични са следните блистерни опаковки:

Етористад 60 mg филмирани таблетки

Опаковки от 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 98 и 100 филмирани таблетки.

Етористад 90 mg филмирани таблетки

Опаковки от 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 98 и 100 филмирани таблетки.

Етористад 120 mg филмирани таблетки

Опаковки от 5, 7, 10, 20, 30, 98 филмирани таблетки.

Налични са следните опаковка от полиетилен с висока плътност (HDPE)

Етористад 60 mg филмирани таблетки

Опаковки от 28, 30, 50, 90, 98 и 100 филмирани таблетки.

Етористад 90 mg филмирани таблетки

Опаковки от 28, 30, 50, 90, 98 и 100 филмирани таблетки.

Етористад 120 mg филмирани таблетки

Опаковки от 7, 28, 30, 90 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.



6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен номер

Етористад 60 mg филмирани таблетки: 20170295
Етористад 90 mg филмирани таблетки: 20170296
Етористад 120 mg филмирани таблетки: 20170297

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

Дата на първо разрешаване: 05.10.2017

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Ноември 2022

