

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ	5265 / 24.06.09
Одобрено:	37 / 19.05.09

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

АРКОКСИЯ 90 mg филмирани таблетки
ARCOXIA 90mg film coated tablet

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 90mg еторикоксиб.

Помощно вещество:
90mg: лактоза 4,2mg

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

90 mg таблетки: Бели, с форма на ябълка, биконвексни таблетки с надпис '202' на едната страна и 'ARCOXIA 90' на другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

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

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



Остеоартрит:

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

Ревматоиден артрит:

Препоръчаната доза е 90 mg веднъж на ден.

Остър подагрозен артрит:

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

Анкилозиращ спондилит

Препоръчаната доза е 90mg веднъж дневно

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

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

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

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

Пациенти в напреднала възраст:

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

Чернодробна недостатъчност:

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

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

Бъбречна недостатъчност:

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

Педиатрични пациенти:

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

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активната съставка или някоя от помощните съставки (вж раздел 6.1)
 Активна пептична язва или активно кървене от стомашно-чревния (СЧ) тракт
 Пациенти, с прояви на бронхоспазъм, остър ринит, носни полипи, ангионевротичен едем, уртикария или алергични реакции след прием на ацетилсалицилова киселина или НСПВС включително COX-2 (циклооксигеназа-2) инхибитори.
 Бременност и кърмене (вж точки 4.6 и 5.3).
 Тежка чернодробна недостатъчност (серумен албумин <25 g/l или Child-Pugh индекс ≥ 10).
 Изследван бъбречен креатининов клирънс <30 mL/min.
 Деца и подрастващи под 16 годишна възраст.
 Възпалителни заболявания на червата.
 Застойна сърдечна недостатъчност (NYHA II-IV).
 Пациенти с хипертония, чието кръвно налягане е трайно увеличено над 140/90 mmHg и не е било адекватно контролирано.
 Установена исхемична болест на сърцето, заболявания на периферните артериални съдове и/или мозъчносъдово заболяване.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ефекти върху гастроинтестиналната система

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

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

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

Ефекти върху сърдечносъдовата система

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



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

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

Ефекти върху бъбреците:

Бъбречните простагландини може да имат важна роля в поддържането на бъбречната перфузия. Затова при наличието на компрометирана бъбречна перфузия, прилагането на Etoricoxib 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 предхождаща значимо увреждане на бъбречната функция, некомпенсирана сърдечна недостатъчност или цироза. При такива пациенти следва да се има предвид мониторирането на бъбречната функция.

Задръжка на течности, оток и хипертония

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

Etoricoxib 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 etoricoxib и трябва да се обърне особено внимание на проследяване на кръвното налягане по време на лечението с etoricoxib. Кръвното налягане следва да бъде контролирано до две седмици от започване на лечението и периодично след това. Ако кръвното налягане значително се повиши трябва да се помисли за алтернативно лечение.

Ефекти върху черния дроб

Повишаване на аланин аминотрансферазата (ALT) и/или аспартат аминотрансферазата (AST) (приблизително три или повече пъти над горната нормална граница) е било наблюдавано при около 1% от пациентите в клиничните проучвания, които са лекувани с Etoricoxib 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 Etoricoxib 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 etoricoxib.

Трябва да се осъществява адекватно медицинско наблюдение по време на провеждането на лечение с Etoricoxib на пациенти в напреднала възраст и такива с налична бъбречна, чернодробна или сърдечна дисфункция.

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

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

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

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

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакодинамични взаимодействия:

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

Диуретици, AIIAs и ACE инхибитори: НСПВС може да намалят ефекта на диуретиците и другите антихипертензивни лекарства. При някои пациенти с увредена бъбречна функция (напр. дехидратирани пациенти или пациенти в напреднала възраст с увредена бъбречна функция) едновременното използване на ACE-инхибитори или ангиотензин II антагонисти и –средства, които инхибират циклооксигеназата може да предизвика допълнително влошаване на бъбречната функция, включително развитие на остра бъбречна недостатъчност, което обикновено е обратимо. Този факт следва да се има предвид при пациенти, които взимат едновременно Etoricoxib и ACE инхибитори или ангиотензин II



антагонисти. Поради това, тази комбинация трябва да се прилага внимателно, особено при по-възрастни. Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани и трябва да се обсъди мониториране на бъбречната функция след започване на комбинираната терапия и периодично след това.

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

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

Фармакокинетични взаимодействия

Ефектът на Etoricoxib върху фармакокинетиката на други лекарства

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

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

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

Хормоно-заместителна терапия(ХЗТ): Прилагането на etoricoxib 120 mg заедно с хормоно-заместителна терапия съставена от конюгирани естрогени (0,625 mg PREMARIN®) в продължение на 28

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

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

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

Ефект на Etoricoxib върху лекарствата, които се метаболизират чрез сулфотрансферази

Etoricoxib е инхибитор на сулфотрансферазата в човешкия организъм, по-специално SULT1E1 и е установено, че води до повишаване на серумната концентрация на етинил-естрадиола (ЕЕ). Доколкото познанието за ефектите върху множеството сулфотрансферази на настоящия етап е ограничено и клиничните последици от действието на множество лекарства са непълни и продължават да бъдат обект на изследване, трябва да се внимава, когато Etoricoxib се прилага едновременно с други лекарства, които се метаболизират главно от сулфотрансферазите (напр. таблетките салбутамол и миноксидил).

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

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

Ефект на други лекарства върху фармакокинетиката на Etoricoxib

Основният път на метаболизиране на Etoricoxib е зависим от CYP-ензимите. CYP3A4 изглежда влияе върху метаболизма на Etoricoxib *in vivo*. *In vitro* проучвания 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*.

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



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

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

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

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

Няма клинични данни за влияние на Etoricoxib 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. Etoricoxib, 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. Etoricoxib е противопоказан за прилагане по време на бременност (вж. точка 4.3). Ако една жена забременее по време на лечението с Etoricoxib, той трябва да бъде спрял.

Кърмене:

Не е известно дали Etoricoxib се отделя в кърмата. Etoricoxib се отделя в кърмата на плъховете. Жените, които ползват Etoricoxib не трябва да кърмят. (вж. точки 4.3 и 5.3)

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

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

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

При клинично проучване за остър подагрозен артрит, пациентите са били лекувани с 120 mg дневна доза, в продължение на осем дни. Профилът на нежеланите лекарствени реакции при това проучване е

бил в общи линии близък до този, наблюдаван при комбинираните проучвания за остеоартроза, ревматоиден артрит и хронична болка в кръста.

В програма за проследяване на сърдечносъдовата безопасност с обобщени данни от три контролирани с активен продукт за сравнение клинични изпитвания, 17 412 пациента с остеоартроза или ревматоиден артрит са лекувани с etoricoxib (60mg или 30mg) средно около 18 месеца. Данните за безопасност от тази програма са представени в точка 5.1

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

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

Инфекции и инфестации:

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

Нарушения на имунната система:

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

Нарушения на метаболизма и храненето:

Чести: едем/задръжка на течности

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

Психиатрични нарушения:

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

Много редки: объркване, халюцинации

Нарушения на нервната система:

Чести: замаяност, главоболие.

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

Нарушения на очите:

Нечести: замъглено зрение, конюнктивит.

Нарушения на ухото и лабиринта:

Нечести: шум (звънтеж) в ушите, световъртеж.

Сърдечни нарушения:

Чести: палпитации



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

Съдови нарушения:

Чести: хипертония

Нечести: зачервяване, мозъчносъдови инциденти*, преходен исхемичен пристъп

Много редки: хипертонични кризи

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

Нечести: кашлица, диспнея, епистаксис.

Много редки: бронхоспазъм

Стомашно-чревни нарушения:

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

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

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

Хепато-билиарни нарушения:

Много рядко: хепатит

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Чести: екхимози.

Нечести: оток на лицето, сърбеж, обрив.

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

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

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

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:

Нечести: протеинурия

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

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Чести: астения/умора, грипоподобно състояние.

Нечести: гръдна болка.

Изследвания:

* На базата на анализи от дългосрочни плацебо и активно контролирани клинични изпитвания, селективните COX-2 инхибитори се свързват с повишен риск от сериозни тромботични артериални инциденти, включително миокарден инфаркт и инсулт. Повишението на абсолютния риск за такива инциденти е малко вероятно да превиши 1% годишно, според съществуващите данни (нечесто).

Чести: увеличение на ALT, увеличение на AST.

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

Редки: понижаване на кръвния натрий

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

4.9 Предозиране

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

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

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

АТС код: M01 AH05

Механизъм на действие

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

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



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

Ефикасност

При пациентите с остеоартрит (ОА), Etoricoxib в доза 60 mg един път на ден значително облекчава болката и оценката на пациента за състоянието на заболяването. Тези благоприятни ефекти са били наблюдавани най-рано от втория ден на лечението и са се задържали до 52 седмици. Проучванията върху etoricoxib 30mg един път дневно показват ефикасност превъзхождаща плацебо за 12 седмичен период на лечение (при сходна система за оценка като проучванията по-горе). При проучване с различни дози etoricoxib 60mg дава значително по-изразено подобрене от 30mg по отношение на всички 3 първични крайни точки за период на лечение от 6 седмици. Дозата от 30mg не е била проучвана при остеоартрит на ръката.

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

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

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

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

Безопасност

Програма Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) (Многонационална програма за продължително прилагани etoricoxib и диклофенак)

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

Проучването MEDAL е проучване с крайна точка определена от CV резултатите при 17 804 пациента с ОА и 5 700 с РА лекувани с etoricoxib 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 etoricoxib и диклофенак. Проучването EDGE включва 7111 пациента с ОА лекувани с доза etoricoxib от 90 mg дневно (1,5 пъти дозата препоръчителна за ОА) или диклофенак 150 mg дневно за период средно 9,1 месеца (максимум 16,6 месеца, медиана 11.4 месеца). Проучването EDGE II включва 4086 пациента с РА лекувани с etoricoxib 90 mg дневно или диклофенак 150 mg дневно за период средно 19,2 месеца (максимум 33,1 месеца, медиана 24 месеца).

В обобщената програма MEDAL 34 701 пациента с ОА или РА са лекувани за период средно 17,9 месеца (максимум 42,3 месеца, медиана 16,3 месеца) като приблизително 12 800 пациента 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 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 etoricoxib и диклофенак в честотата на сърченосъдовите тромботични прояви. Кардиоренални нежелани реакции се наблюдават по-често при etoricoxib отколкото при диклофенак, и тези ефекти са доза-зависими (вижте специфичните резултати по-долу).

Стомашно-чревните и чернодробни нежелани реакции се наблюдават значително по-често при диклофенак отколкото при etoricoxib. 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 etoricoxib в сравнение с диклофенак.

Сърдечно-съдови резултати за безопасността:

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



Таблица 1: Честота на потвърдени тромботични кардиоваскуларни събития (Обобщена програма MEDAL)			
	Etoricoxib (N=16819) 25 836 пациент- години	Диклофенак (N=16483) 24 766 пациент- години	Сравнение между лекуваните групи
	Честота[†] (95% CI)	Честота[†] (95% CI)	Относителен риск (95% CI)
Потвърдени тромботични сърдечносъдови сериозни нежелани реакции			
По протокол	1,24 (1,11 1,38)	1,30 (1,17 1,45)	0,95 (0,81 1,11)
Намерение за третиране	1,25 (1,14 1,36)	1,19 (1,08 1,30)	1,05 (0,93 1,19)
Потвърдени сърдечни събития			
По протокол	0,71 (0,61 0,82)	0,78 (0,68 0,90)	0,90 (0,74 1,10)
Намерение за третиране	0,69 (0,61 0,78)	0,70 (0,62 0,79)	0,99 (0,84 1,17)
Потвърдени мозъчносъдови събития			
По протокол	0,34 (0,28 0,42)	0,32 (0,25 0,40)	1,08 (0,80 1,46)
Намерение за третиране	0,33 (0,28 0,39)	0,29 (0,24 0,35)	1,12 (0,87 1,44)
Потвърдени периферни съдови събития			
По протокол	0,20 (0,15 0,27)	0,22 (0,17 0,29)	0,92 (0,63 1,35)
Намерение за третиране	0,24 (0,20 0,30)	0,23 (0,18 0,28)	1,08 (0,81 1,44)
[†] Събития на 100 пациент-години; CI=интервал на доверителност N=общ брой пациенти включени в популацията по протокол По протокол: всички събития по време на лечение с изпитваните медикаменти или до 14 дни след преустановяването му (изключени: пациенти приели < 75% от изпитваното лечение или приемали нерегламентирани към проучването НСПВС >10% от времето). Намерение за третиране: всички потвърдени събития до края на изпитването (включително пациенти потенциално изложени на невключени в проучването интервенции след прекратяване на изпитваното лечение). Общ брой рандомизирани пациенти, n= 17 412 на etoricoxib и 17 289 на диклофенак.			

CV смъртност, както и обща смъртност, са сходни при групите лекувани с etoricoxib и диклофенак.

Кардио-ренални прояви:

Приблизително 50% от пациентите включени в проучването MEDAL са с анамнеза за изходна хипертония. В това проучване честотата на прекратяване на участието поради свързани с хипертония нежелани реакции е статистически значимо по-висока за etoricoxib в сравнение с диклофенак. Честотата на застойната сърдечна недостатъчност като нежелана реакция

(прекрътиявания и сериозни реакции) се проявява еднакво при etoricoxib 60 mg в сравнение с диклофенак 150 mg, но е по-висока при etoricoxib 90 mg в сравнение с диклофенак 150 mg (статистически значима за 90mg etoricoxib спрямо 150mg диклофенак при групата в MEDAL с ОА). Честотата на потвърдените прояви на нежелани реакции свързани със застойна сърдечна недостатъчност (прояви, които са сериозни и водят до хоспитализация или посещение в спешно отделение) е незначимо по-висока при etoricoxib в сравнение с диклофенак 150 mg, като този ефект е доза зависим. Честотата на прекрътияванията поради свързани с оток нежелани реакции е по-висока при etoricoxib отколкото при диклофенак 150 mg, и този ефект е доза-зависим (статистически значим за etoricoxib 90 mg, но не за etoricoxib 60 mg).

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

В отделните проучвания от програмата MEDAL върху etoricoxib (60 mg или 90 mg), абсолютната честота на прекрътияванията 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 прекрътиявания има при etoricoxib 90 mg отколкото при etoricoxib 60 mg.

Програма MEDAL – резултати за стомашно-чревна поносимост:

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

Програма MEDAL – резултати за стомашно-чревна безопасност:

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

Честотата на сто пациент-години на потвърдени усложнени и неусложнени клинични прояви от горния СЧ тракт (перфорации, язви и кървене (PUB)) е 0,67 (95 % CI 0,57, 0,77) за etoricoxib и 0,97 (95 % CI 0,85, 1,10) за диклофенак, доващо относителен риск от 0,69 (95 % CI 0,57, 0,83).

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



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

Програма MEDAL – резултати за чернодробна безопасност:

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

Допълнителни данни за тромботична сърдечно-съдова безопасност

В клинични проявения извън тези от програмата MEDAL, приблизително 3100 пациента са лекувани с etoricoxib \geq 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 etoricoxib \geq 60 mg, плацебо или не-напроксенови НСПВС. В същото време, честотата на тези прояви е по-висока при пациентите получавали etoricoxib в сравнение с тези получавали напроксен 500 mg два пъти дневно. Разликата в антитромбоцитната активност между някои СОХ-1 потискащи НСПВС и селективни СОХ-2 инхибитори може да е от клинично значение при пациенти, рискови за тромбо-емболични прояви. Селективните СОХ-2 инхибитори намаляват формирането на системен (и поради това възможно ендотелиален) простаглицин без да засягат тромбоксана на тромбоцитите. Клиничното значение на тези наблюдения не е определено.

Допълнителни данни за стомашно-чревна безопасност

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

Проучване на бъбречната функция при пациенти в напреднала възраст

Рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано, паралелно-групово проучване е оценило ефектите от 15 дневно лечение с etoricoxib (90 mg), celecoxib (200 mg два пъти дневно), naproxen (500 mg два пъти дневно) и плацебо, върху уринната натриева екскреция, кръвното налягане и други параметри на бъбречната функция, при пациенти на възраст между 60 и 85 години на диета от 200-mEq натрий дневно. Etoricoxib, celecoxib и naproxen са имали сходни ефекти върху уринната натриева екскреция през 2-седмичният период на лечение. Всички са довели до повишаване на систолното кръвно налягане в сравнение с плацебо, въпреки че etoricoxib обаче се свързва със статистически значимо повишение на 14-я ден в сравнение с celecoxib и naproxen (средната промяна спрямо изходното ниво на систоличното артериално налягане: etoricoxib 7,7 mmHg, celecoxib 2,4 mmHg, naproxen 3,6mmHg).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Перорално приложен Etoricoxib се абсорбира добре. Абсолютната бионаличност е приблизително 100%. След 120 mg веднъж на ден до постигане на устойчиво равновесие (steady state), пикова плазмена

концентрация (средна $C_{max} = 3,6 \mu\text{g/ml}$) е наблюдавана приблизително 1 час (T_{max}) след приложението при възрастни пациенти на гладно. Средно геометричната ППК_{0-24hr} (AUC_{0-24hr}) беше 37,8 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$. Фармакокинетиката на Etoricoxib е линейна в рамките на клиничния дозов интервал.

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

Разпределение

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

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

Метаболизъм

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

Идентифицирани са пет метаболита при човека. Основният метаболитен продукт е 6'-карбоксил киселинен дериват на Etoricoxib, 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 Etoricoxib интравенозно на здрави индивиди, 70 % от радиоактивността е била установена в урината и 20 % във фекалиите, главно под формата на метаболити. По-малко от 2 % беше установена под формата на непроменено лекарство.

Елиминирането на Etoricoxib става предимно чрез метаболизиране и последваща ренална екскреция. Концентрации на устойчиво равновесие на Etoricoxib 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/min.

Специални групи пациенти

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

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



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

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

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

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

В предклиничните проучвания с Etoricoxib не е била установена генна токсичност. Etoricoxib не е бил канцерогенен при мишки. Плъховете са развили хепатоцелуларни и тиреоидни фоликулоцелуларни аденоми при дозировка >2-пъти дневната доза за хора [90 mg], базирана на системна експозиция при ежедневно дозиране 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 Etoricoxib да предизвиква индукция на чернодробния CYP3A ензим при хората.

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

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

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:

Калциев хидрогенфосфат, безводен
Кроскармелоза натрий
Магнезиев стеарат
Микрокристална целулоза

Обвивка на таблетката:

Пчелен восък
Лактоза монохидрат
Хипромелоза
Титаниев диоксид (E171)
Глицерол триацетат

6.2 Несъвместимости

Не са известни.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

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

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

6.5 Данни за опаковката

Алуминиево фолио (двойно), блистери в опаковка със 7, 14, 28 таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА



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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20030175

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

10.03.2003 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Февруари 2009