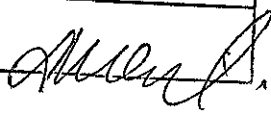


ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Приложение към разрешение за употреба	
№/Дата на КЛП	0383-0384 03.08.07 Подпис:
1/15.06.07	

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Hotemin® 10 mg and 20 mg suppositories
Хотемин 10 mg и 20 mg супозитории

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка супозитория от 10 mg съдържа 10 mg piroxicam и всяка супозитория от 20 mg съдържа 20 mg piroxicam като лекарствено вещество.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Супозитории за ректално приложение.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични приложения

Възпалителни и дегенеративни заболявания на ставите и гръбначния стълб, болест на Bechterew, остър пристъп на подагра.

Започването на лечението с Hotemin се назначава от лекар специалист.

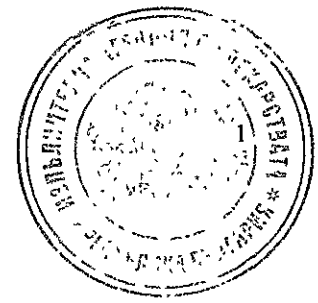
4.2. Дозировка и начин на приложение

Супозиторната лекарствена форма дава възможността да се избегне директния улцерогенен ефект на piroxicam.

Рискът от появата на нежелани лекарствени реакции може да бъде намален чрез предписване на най-ниската ефективна доза за най-кратко време, с която се постига терапевтичен резултат (виж. т. 4.4.).

Възрастни:

При ставни заболявания началната доза е 20 mg веднъж дневно, а при много силни болки началната доза по изключение може да бъде 30 mg веднъж дневно. Началната доза трябва постепенно да се намалява до 10-20 mg дневно.



При пациенти с остър пристъп на подагра, през първите 5-7 дни трябва да се приложи еднократна дневна доза от 40 mg.

Не се препоръчва прилагането на лекарството за продължително лечение на подагра.

Препоръчаната дневна доза не трябва да се превишава.

Деца: лекарственият продукт не се препоръчва при деца под 14-годишна възраст.

Пациенти в старческа възраст: при дневни дози над 20 mg rıgoxıcam е наблюдавано значително повишение на честотата на нежеланите реакции при тези пациенти (над 60 годишна възраст).

При пациенти с увредена бъбречна функция не е необходимо редуциране на дозата, а при такива с увредена чернодробна функция (чернодробна недостатъчност) трябва да се мисли за намаляване на дозата, тъй като rıgoxıcam се метаболизира основно в черния дроб.

4.3. Противопоказания

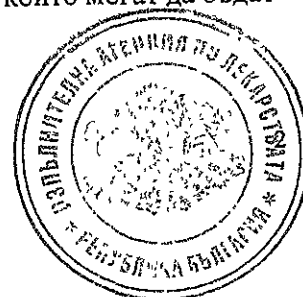
- Свръхчувствителност към rıgoxıcam или някои от помощните вещества на лекарствения продукт.
- Случаи, когато ринит или уртикария са предизвикани от салицилати или други нестероидни противовъзпалителни лекарства.
- Бременност и кърмене.
- Анамнеза за кървене или перфорация на гастро-интестиналния тракт, свързани с предишно лечение с НСПВС. Остра или хронична пептична язва/кръвоизлив, при два или повече доказани отделни епизода на улцерация или кървене;
- Хеморагична диатеза.
- Пациенти на антикоагулантна терапия.
- Умерена или тежка сърдечна недостатъчност.
- Възраст под 14 години.

4.4. Специални предупреждения и препоръки при употреба

Едновременното приложение на Notemin с други НСПВС, включително селективни инхибитори на циклооксигеназа-2 трябва да се избягва.

Рискът от появата на нежелани лекарствени реакции може да бъде намален чрез предписване на най-ниската ефективна доза за най-кратко време, с която се постига терапевтичен резултат (виж. т. 4.2. и гастро-интестинален и кардио-васкуларен риск по-долу).

При пациенти в старческа възраст е увеличена честотата на нежеланите лекарствени реакции в следствие на приложението на НСПВС, особено кървене и перфорация на гастро-интестиналния тракт, които могат да бъдат фатални (виж т. 4.2.).



Кървене, улцерация и перфорация на гастро-интестиналния тракт, които могат да бъдат фатални са били наблюдавани при приложението на всички НСПВС, по всяко време на лечението, с или без предупреждаваща симптоматика или анамнеза за сериозни гастро-интестинални заболявания.

Рискът от кървене, улцерация и перфорация на гастро-интестиналния тракт става по-висок при увеличаване дозите на НСПВС при пациенти с анамнеза за язва, особено ако тя е усложнена от кръвоизлив или перфорация (виж т. 4.3.) и при пациенти в старческа възраст. В тези случаи лечението се започва с най-ниската налична доза. Също така могат да се назначат протективни лекарства (например misoprostol или инхибитори на протонната помпа), а също и в случаите, когато пациентите са на лечение с ниски дози аспирин или други лекарства, които могат да увеличат гастро-интестиналния риск (виж по-надолу и т. 4.5.).

Пациенти с анамнеза за гастро-интестинална токсичност, особено такива в старческа възраст трябва да уведомяват веднага за всяка необичайна абдоминална симптоматика (най-вече кървене от гастро-интестиналния тракт), особено в началото на лечението. Трябва да се обърне внимание на пациентите приемащи лекарства, които могат да увеличат риска от улцерация или кървене, такива като перорални кортикостероиди, антикоагуланти (warfarin), селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина или антитромбоцитни лекарства (аспирин) (виж т. 4.5.).

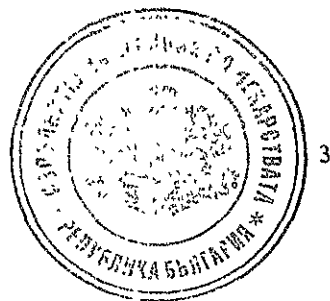
Когато се появи кървене или улцерация от гастро-интестиналния тракт при пациенти приемащи **Hotemin**, лечението трябва да се преустанови.

НСПВС трябва да се прилагат много внимателно при пациенти с анамнеза за гастро-интестинални заболявания (улцеративен колит, болест на Crohn), защото заболяването може да се изостри (виж т. 4.8.).

Епидемиологичните доказателства предполагат, че приложението на rifoximin може да бъде свързано с висок риск от увреждания на гастро-интестиналния тракт в сравнение с други НСПВС (виж също т. 4.1. и т. 4.3.).

При пациенти с анамнеза за хипертония и/или сърдечна недостатъчност е необходимо повишено внимание, тъй като има съобщения за задръжка на течности и едем при лечение с НСПВС.

Много рядко при приложението на НСПВС (виж т. 4.8.) са наблюдавани тежки кожни реакции, някои от които фатални, които включват ексфолиативен дерматит, синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза. Изглежда, че рискът от развитието на горните е по-висок в началото на лечението като реакциите в повечето случаи настъпват в първия месец от лечението. Лечението с **Hotemin** трябва да бъде преустановено при първата поява на кожен обрив, мукозни лезии или какъвто и да е белег на повишена чувствителност.



Сърдечно-съдови и мозъчно-съдови ефекти:

Необходимо е да се осигурят подходящо налюдение и съвет за пациенти с анамнеза за хипертония и/или лека до умерена конгестивна сърдечна недостатъчност, тъй като има съобщения за отоци и задръжка на течности, свързани с лечението с НСПВС.

Клинични проучвания и епидемиологични данни показват, че употребата на някои НСПВС (особено при високи дози и продължително приложение) може да бъде свързана с леко повишен риск от артериални тромботични инциденти (например миокарден инфаркт или инсулт). Няма достатъчно данни за да се изключи такъв риск при използването на **piroxicam**.

Пациенти с неконтролирана хипертония, конгестивна сърдечна недостатъчност, диагностицирана исхемична болест на сърцето, заболяване на периферните артерии и/или мозъчно-съдови увреждания трябва да се лекуват с **piroxicam** само след внимателна преценка. Същото се отнася и преди започване на продължително лечение при пациенти с рискови фактори за сърдечно-съдови заболявания (хипертония, хиперлипидемия, захарен диабет, тютюнопушене).

Употребата на **piroxicam** може да потисне фертилитета у жени и не се препоръчва приложението му при жени, желаеще да забременеят. При жени, имали трудности при забременяване или при такива, подложени на изследвания по този повод, трябва да се обсъди прекратяване на лечението с **piroxicam**.

4.5. Лекарствени или други взаимодействия

Повищено внимание се изисква при едновременно приложение с:

- други лекарства, които се свързват в голям процент с плазмените протеини (**piroxicam** може конкурентно да възпрепятства свързването им с протеините);
- ацетилсалицилова киселина или други НСПВС (плазменото ниво на **piroxicam** се намалява приблизително на 80 %); терапевтичните ефекти не се увеличават, обаче рискът от нежелани реакции – включително гастро-интестинален кръвоизлив – се увеличава значително при едновременното приложение с НСПВС;
- антикоагуланти: НСПВС могат да увеличат ефектите на антикоагуланти, такива като **warfarin** (виж т. 4.4.);
- антитромбоцитни антиагреганти и селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI): повишен риск от гастро-интестинално кървене (виж т. 4.4.);
- литий-съдържащи лекарствени продукти (плазменото ниво на лития може да се увеличи);
- кортикостероиди, поради увеличен риск от гастро-интестинална улцерация и кървене (виж т. 4.4.);
- калий-съдържащи лекарства или калий-съхраняващи диуретици (опасност от хиперкалиемия);
- диуретици и антихипертензивни лекарства (**piroxicam** причинява задръжка на натрий и калий, поради което ефектът им се намалява);



4.6. Бременност и кърмене

Лечението с rigoxiam е противопоказано по време на бременност и кърмене.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Тъй като лечението с rigoxiam може да предизвика влошаване на зрението, пациентите се съветват да не шофират и да не работят с машини ако са засегнати.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Раздразнения на стомашно-чревния тракт, образуването на язва, появата на хеморагии от тракта са сигнал за незабавно спиране на лечението с rigoxiam.

Нарушения в чернодробната функция (увеличени стойности на чернодробните ензими), отоци (предимно на долните крайници при болни с увредена сърдечна дейност), алергичен оток (на лицето и ръцете), булозни кожни обриви, включително синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза (много рядко), фоточувствителност, обриви и замъглено зрение.

Увреждане функцията на хемопоетичната система: намаляване на стойностите на хемоглобина и PCV (packed-cell volume), потискане агрегацията на тромбоцитите.

Локално раздразнение на мукозните мембрани (хеморагична секреция), болезнена дефекация, увеличени позиви за дефекация.

Клинични проучвания и епидемиологични данни предполагат, че употребата на някои НСПВС (особено при високи дози и продължително приложение) може да се свърже с леко повишен риск от артериални тромботични инциденти (например миокарден инфаркт или инсулт, виж т. 4.4.). Има съобщения за едем, хипертония и сърдечна недостатъчност при лечение с НСПВС.

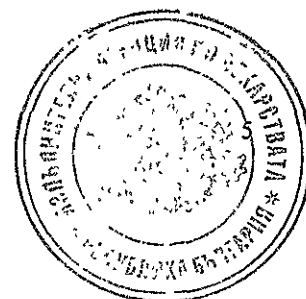
4.9. Предозиране

Симптоми: замаяност, замъглено зрение, кома.

Лечение: показано е симптоматично лечение.

Предварителни проучвания показват, че прилагането на активен въглен може да доведе до намалена реабсорбция на rigoxiam, следователно намаляване на общото количество от наличното лекарствено вещество в плазмата.

Rigoxiam не подлежи на хемодиализа, тъй като в голяма степен е свързан с плазмените протеини, затова диализата не е от полза при лечение на предозирането.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамика

Riгохисам е лекарствено вещество, показало висока противовъзпалителна активност при остри и подостри модели на опитни животни. Той има значителен аналгетичен и антипиретичен ефект. В експериментални условия при мишки, плъхове и кучета за riгохисам е доказано, че е също толкова ефективен, или по-ефективен от indomethacin (напр. 30 пъти по-ефективен при UV еритем тест), в повечето изследвания riгохисам показва 1-2 пъти по-висока активност от аспирин, phenylbutazone и paroxen. При phenylquinone гърчов тест riгохисам е по-потентен аналгетик от fenoprofen и ibuprofen.

Механизъм на действие

Riгохисам повлиява много от компонентите на възпалителния процес. Подобно на другите нестероидни противовъзпалителни лекарства той силно потиска простагландиновата синтеза.

За разлика от indomethacin, riгохисам потиска обратимо циклооксигеназата. Той упражнява постоянен инхибиращ ефект върху синтезата на PGE₁, PGE₂ и PGF_{2α} в тромбоцитите. Той потиска фагоцитозата и освобождаването на лизозомна хидролаза. Riгохисам притежава също и инхибиращ тромбоцитната агрегация ефект.

In vitro, riгохисам има слаб ефект върху активността на фосфолипазата, тромбоксан или простагландин синтезата и липооксигеназните ензими на арахидоновата киселина.

Riгохисам не потиска спазмогенният ефект на histamine, serotonin, ацетилхолин или простагландините.

Riгохисам няма значим ефект върху функцията на хипофизно-адреналната система. За разлика от нестероидните противовъзпалителни лекарства, съдържащи карбоксилна киселина, riгохисам не повлиява митохондриалният и микрозомален Ca⁺⁺ транспорт в черния дроб на плъхове и хамстери, когато е в концентрация до 300 μM.

Поради това, че в същите експерименти ED₅₀ стойността за потискане на простагландиновата синтеза възлиза на 0,35 μM, следва че Ca⁺⁺ транспорт е независим от ефекта на инхибиране на циклооксигеназата.

5.2. Фармакокинетика

След навлизане в системното кръвообращение при pH 7.4, голямата част от riгохисам преминава в йонизирана форма, която е по-хидрофилна и здраво свързана с плазмените протеини. Повишената метаболитна активност в областите с възпаление води до локално повишаване на киселинността, което от своя страна е предпоставка за преминаването на riгохисам в липофилна форма, която лесно прониква във възпалената тъкан.

Riгохисам проявява афинитет към разпределение във възпалените тъкани. Например, по-високи концентрации на riгохисам се откриват във възпалена колянна става на куче (модел на възпаление, предизвикано от уратни



кристали), както и в едем на краче на мишка (модел на оток, предизвикан с карагенин) в сравнение с невъзпалените тъкани.

Органните и тъканни концентрации на рiгохiсам при плъхове са по-ниски в сравнение с плазмата, с изключение на черния дроб. Екскрецията на рiгохiсам с урината е 76 % от приложената доза, а с фецеса- 22 % от приложената доза. Не са наблюдавани признаци на кумулиране в нито един от вътрешните органи.

Главните метаболити на рiгохiсам са 5-hydroxy рiгохiсам, както и N-methyl-benzosulfonamide и неговите аналози. Метаболитите не притежават ефекти върху биосинтезата на простагландините и са практически неактивни при различни модели на възпаления.

5.3. Предклинични данни за безопасност

ОСТРА ТОКСИЧНОСТ

Дози на рiгохiсам, по-ниски от 200 mg/kg орално, предизвикват повишаване на локомоторната активност у мишки. В по-високи дози, приложението на лекарственото вещество води до атаксия и впоследствие – изразена седация. Смъртта при тези животни настъпва до 8-ия ден. Дози от порядъка на 1000 mg/kg интраперитонеално също предизвикват потискане на централната нервна система на мишки.

Прилагането на подобни високи дози при плъхове и маймуни води само до дразнене на стомашно-чревния тракт, без да се регистрират други токсични промени.

ХРОНИЧНА ТОКСИЧНОСТ

Продължителното прилагане на рiгохiсам на мишки, плъхове и кучета води до развитие на гастро-интестинални лезии, значително по-тежки при женските, в сравнение с мъжките животни. Наблюдава се също и намаляване на телесната маса и, при плъховете - ренална папиларна некроза. При маймуни не се регистрират лекарствено-свързани токсични прояви.

ТОКСИЧНОСТ ПО ОТНОШЕНИЕ НА РЕПРОДУКТИВНАТА ФУНКЦИЯ

В дози между 2.5 и 5 mg/kg рiгохiсам подобно на други инхибитори на биосинтезата на простагландините, удължава акта на раждане при плъхове, а го блокира напълно при дози 10 mg/kg дневно.

В посочените дози рiгохiсам не повлиява плодовитостта, феталната смъртност и теглото на плода. Не се проявяват токсични ефекти и при майката.

В други изследвания са направени подобни наблюдения при плъхове и зайци - дози 2, 5 и 10 mg/kg не предизвикват фетални малформации и не повлияват плодовитостта.

В съответствие с предшестващите данни, дневни дози от 5 и 10 mg/kg рiгохiсам, прилагани на бременни плъхове между 15-ия и 21-ия ден от бременността, удължават дозо-зависимо времетраенето на акта на раждане. Посочените дози намаляват и размера на новородените плъхове. При



животни, третирани в периода между 1-ия и 18-ия или 20-ия ден на бременността, раждането започва на 23-ия или 24-ия ден и продължава до 24 часа, като в отделни случаи остава непълно.

Често е регистрирано нормално раждане, когато piroxicam е прилаган между 1-ия и 16-ия ден на бременността.

Piroxicam проявява висока токсичност при прилагане на кърмещи плъхове в доза 10 mg/kg - 1/3 от кърмещите животни са умрели между 7-ия и 13-ия ден след раждането. Тази доза също така значимо повлиява и продукцията на млякото. При аутопсиите са открити язви и кръвоизливи в стомаха, както и перитонит. Най-ниската доза, която не предизвиква никакви нежелани реакции у опитни животни, е многократно по-висока от терапевтичната доза при хора.

При използването на различни методи е установено, че Piroxicam не проявява мутагенен ефект.

Piroxicam не проявява и карциногенен ефект у гризачи, дори при продължително приложение.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Освен лекарственото вещество, всяка супозитория съдържа Hard fat Ph.Eur, Colloidal anhydrous hydrophobic silica EGIS Spec., Medium-chain triglycerides Ph.Eur. and Hypromellose Ph.Eur.

6.2. Несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

5 години

6.4. Специално предупреждение за съхранение

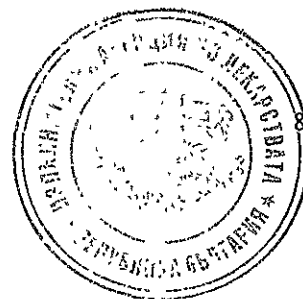
Да се съхранява под 20°C.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

5 супозитории на блистер, 2 блистера (общо 10 супозитории) са поставени в картонена опаковка заедно с листовката за пациента.

6.6. Препоръки за употреба и съхранение

Виж т. 4.2.



7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ

EGIS Pharmaceuticals Public Limited Company
Kereszturi ut 30-38.
1106 BUDAPEST, HUNGARY

8. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EGIS Pharmaceuticals Public Limited Company
Kereszturi ut 30-38.
1106 BUDAPEST, HUNGARY

9. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

Hotemin supp. 10 mg x 10: 970 0473/16.05.2003
Hotemin supp. 20 mg x 10: 970 0474/16.05.2003

10. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА

Hotemin supp. 10 mg x 10: 970 0473/07.10.1997
II-782/02.10.1997
Hotemin supp. 20 mg x 10: 970 0474/07.10.1997
II-783/02.10.1997

11. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) ПРОВЕРКА НА ТЕКСТА

Март 2007 год.

