

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА

ARCOXIA[®]
(etoricoxib, MSD)

[®] Запазена марка на Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.



MERCK SHARP & DOHME IDEA INC.*

Търговско представителство - София
бул. "Евлоги Георгиев " 51, София 1000
тел.: (02) 963 1076, 65 84 30
факс: (02) 9631174

*Филиал на MERCK & CO., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.



Кратка характеристика на продукта

1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ARCOXIA 60 mg; филмирани таблетки
ARCOXIA 90 mg; филмирани таблетки
ARCOXIA 120 mg; филмирани таблетки

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към	12558-12560
разрешение за употреба №	07-03-06
690/14.02.06	<i>Мерц.</i>

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 60, 90 или 120 mg **etoricoxib**. Относно помощните вещества виж 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

60 mg таблетки: Тъмно зелени, с неправилна форма на ябълка, биконвексни таблетки с надпис '200' на едната страна и 'ARCOXIA 60' на другата страна.

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

120 mg таблетки: Бledo зелени, с неправилна форма на ябълка, биконвексни таблетки с надпис '204' на едната страна и 'ARCOXIA 120' на другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

За симптоматично лечение на остеоартроза (OA), ревматоиден артрит (RA) 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 (виж раздел 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.

Остеоартроза:

Препоръчаната доза е 60 mg веднъж на ден.

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 се взима само за овладяване на острата болкова симптоматика. По време на клинични проучвания за лечение на остър подагрозен артрит, Etoricoxib е бил даван в продължение на 8 дни.

Дози, надхвърлящи препоръчаните за отделните индикации или не са показали по-голяма ефикасност, или не са били проучвани. Затова дозата за всяка индикация посочена по-горе е и максималната препоръчвана доза.

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

Дозата за ревматоиден артрит 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.

Сърдечносъдовите рискове при прилагането на etoricoxib могат да нарастнат 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 периодически преоценявана, особено при пациенти с остеоартрит (виж раздел 4.3; 4.4; 4.8 и 5.1)

Пациенти в напреднала възраст: Не се налага адаптиране на дозата при пациенти в напреднала възраст.

Чернодробна недостатъчност: 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) препоръчаната доза от 60 mg *през ден* не трябва да бъде надхвърляна.

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 (виж 4.3, 4.4. и 5.2).

Бъбречна недостатъчност: Не се налага адаптиране на дозата при пациенти с креатининов клирънс ≥ 30 ml/min (виж 5.2). Използването на Etoricoxib при пациенти с креатининов клирънс < 30 ml/min е противопоказано (виж 4.3 и 4.4).

Приложение в педиатрията: Etoricoxib е противопоказан за употреба при деца и подрастващи на възраст под 16 години.

4.3 Противопоказания

Известна свръхчувствителност към активната съставка или някоя от съставките

Активна пептична язва или активно кървене от гастроинтестиналния (ГИ) тракт

Пациенти, с прояви на бронхоспазм, 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 (виж 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 не е било адекватно контролирано.

Установена исхемична болест на сърцето и/или мозъчносъдово заболяване.

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Ефекти върху гастроинтестиналната система

Усложнения от горните отдели на стомашночревния 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 гастроинтестинални усложнения от НСПВС: пациенти в напреднала възраст, пациенти приемащи други НСПВС или ацетилсалицилова киселина, или пациенти с прекарани гастроинтестинални заболявания, като язва и гастроинтестинално кървене.

Има допълнително увеличаване на риска от гастроинтестинални нежелани лекарствени реакции (гастроинтестинална язва или други гастроинтестинални усложнения), когато etoricoxib се приема заедно с ацетилсалицилова киселина (дори и в ниски дози). Значителна разлика по отношение на гастроинтестиналната безопасност, между селективните COX-2 инхибитори+ацетил салициловата киселина спрямо НСПВС+ацетилсалициловата киселина, не е била демонстрирана в дългосрочни клинични проучвания (виж раздел 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 (особенно миокарден инфаркт и инсулт), в сравнение с плацебо и някои НСПВС. Сърдечносъдовите рискове при прилагането на etoricoxib могат да нарастнат 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 (виж раздел 4.2; 4.3; 4.8 и 5.1)

Пациенти със значителни рискови фактори за сърдечносъдови инциденти (например хипертония, хиперлипидемия, диабет, тютюнопушене) или заболявания на периферните артериални съдове, трябва да бъдат лекувани с etoricoxib след внимателно обмисляне.

COX-2 селективните инхибитори не заместват ацетилсалициловата киселина (аспирина) при профилактика на сърдечносъдови тромбоемболични заболявания, поради липсата на антиагрегантен ефект. Поради това антиагрегантната терапия не трябва да бъде прекъсвана (виж раздел 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 значима увреда на бъбречната функция, некомпенсирана сърдечна недостатъчност или цироза. При такива пациенти следва да се има предвид мониторирането на бъбречната функция.

Задръжка на течности, едем и хипертония

Задръжка на течности, едем 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. Внимателно трябва да се подхожда към пациентите с анамнеза за сърдечна недостатъчност, левокамерна дисфункция, хипертония както и към пациентите с предхождащ едем 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 COX-2 инхибитори, особено при високи дози. Поради това трябва да се обърне особено внимание на проследяване на кръвното налягане по време на лечението с etoricoxib. 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 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, като ексфолиативен дерматит, синдром на Steven-Johnson и токсична епидермална некроза, са били докладвани във връзка с използването на НСПВС включително други COX-2 (циклооксигеназа-2) инхибитори и не могат да бъдат изключени за etoricoxib (виж 4.8). Реакции на свръхчувствителност (анафилаксия, ангиоедем) са били докладвани при пациенти приемащи etoricoxib (виж 4.8). Приемът на etoricoxib трябва да бъде прекратен при първата проява 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 (виж 4.5)

Използването на Etoricoxib, подобно на други лекарствени продукти, които подтискат циклооксигеназната/ прастагландиновата синтеза, не се препоръчва при жени, които се опитват да забременеят (виж 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 Лекарствени и други взаимодействия

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 INR (International Normalized Ratio = международно нормализирано отношение). Затова пациентите, които се лекуват с перорални антикоагуланти, следва стриктно да бъдат мониторирани по отношение на INR – особено в първите няколко дни, когато лечението с Etoricoxib започва или се променя дозата на лекарството. (виж 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 или AIIAs и COX - инхибитори може да предизвика допълнително влошаване на бъбречната функция, което обикновено е обратимо. Този факт следва да се има предвид при пациенти, които взимат едновременно Etoricoxib и ACE инхибитори или AIIAs

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 ГИТ 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. (виж 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 със 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 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 ARCOXIA 60 mg 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.

Хормоно-заместителна терапия: 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 $AUC_{0-24ч}$ на неконюгирания estrone (41%), equilin (76%), и 17- β -estradiol (22%). Ефектът на препоръчаните хронични дози etoricoxib (60 и 90mg) не е бил проучен. Площите под кривата $AUC_{0-24ч}$ 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.

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 / 0-24ч (ППК_{0-24ч}) или бъбречното елиминиране на Дигоксин. Беше наблюдавано 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 дигоксिनска 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 сулфотрансфери

Etoricoxib е инхибитор на сулфотрансферазата в човешкия организъм, по-специално SULT1E1 и е установено, че води до повишаване на серумната концентрация на етинил-естрадиола (EE). Доколкото



познанието за ефектите върху множеството 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 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 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 съучастието им не е провеждана в условия *in vivo*.

Кетоназол: Кетоназолът е мощен инхибитор на CYP3A4. В доза 400 mg веднъж на ден в продължение на 11 дни при здрави доброволци не променя клинично значимо фармакокинетиката на Etoricoxib при еднократна доза от 60 mg (43% увеличение на ППК/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 рецидивизиране 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 (виж 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 (виж 5.3). Потенциалният риск при бременни жени не е известен. Etoricoxib, както другите лекарствени продукти с инхибиращо действие върху синтеза 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 (виж 4.3). Ако една жена забременее по време на лечението с Etoricoxib, той трябва да бъде спрял.



Кърмене:

Не се знае дали Etoricoxib се излъчва в кърмата. Etoricoxib се излъчва в кърмата на плъховете. Жените, които ползват Etoricoxib не трябва да кърмят. (виж секция 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

Чрез клиничните проучвания, безопасността от прилагането на Etoricoxib е била оценена при приблизително 4800 души, включително около 3400 пациенти с остеоартроза, ревматоиден артрит, хронична болка в кръста (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.

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 или хронична болка в кръста, лекувани с Etoricoxib 60mg или 90mg; срок на лечение до 12 седмици или след предлагане на пазара.

[Много чести (>1/10), чести (>1/100, <1/10) нечести (>1/1000, <1/100) редки (>1/10,000, <1/1,000) много редки (<1/10,000) включително изолирани случаи]

Инфекции и заразяване:

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

Разстройства на имунната система:

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

Нарушения в метаболизма и храненето:

Чести: едем/задръжка на течности

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

Психиатрични нарушения:

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

Нарушения на нервната система:

Чести: замаяност, главоболие.

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

Очни проблеми:

Нечести: замъглено зрение.

Проблеми с ушите и лабиринтния апарат:

Нечести: шум (звънтеж) в ушите.

Сърдечни проблеми:

Нечести: застойна сърдечна недостатъчност, неспецифични промени в ЕКГ.

Много редки: миокарден инфаркт.

Съдови нарушения:

Чести: хипертония

Нечести: зачервяване

Много редки: мозъчносъдови инциденти.

Проблеми с дихателната система, гръдния кош и медиастинума:

Нечести: кашлица, диспнея, епистаксис.

Гастроинтестинални проблеми:

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

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

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

Нарушения на кожата и подкожни тъкани:

Нечести: екхимози, оток на лицето, сърбеж, обрив.

Много рядко: уртикария

Засягане на мускули, костна система и съединителна тъкан:

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

Нарушения на отделителната система:

Нечести: протеинурия

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

Общи проблеми и усложнения от мястото на приложение:

Чести: астения/умора, грипоподобно състояние.

Нечести: гръдна болка.



Промени в изследванията:

Чести: увеличение на ALT, увеличение на AST.

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

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 нефрити нефротичен синдром; хепатотоксичност, включително чернодробна недостатъчност и жълтеница; кожно-мукозни увреждания и тежки кожни реакции. (виж 4.4)

4.9 Предозиране

Не е имало регистрирани случаи на предозиране по време на клиничните проучвания.

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.

В случай на предозиране е логично да се приложат обичайните поддържащи действия, напр. отстраняване на нерезорбираната част от ГИТ, 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

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 синтезата на простагландини в стомашната лигавица и не е повлиял функцията на тромбоцитите.

Циклооксигеназата е отговорна за произвеждането на простагландини. Познати са две форми COX-1 и COX-2. COX-2 е изоформата на ензима, която индуцира про-възпалителни стимули и се счита, че е основно отговорна за синтеза на простагландини медиатори на болката, възпалението и температурата. COX-2 също така участва в овулацията, закрепването и затварянето на Боталовия проток, регулацията на бъбречната функция и функциите на централната нервна система (появата на температура, усещането за болка и процеса на разпознаване). Може също така да играе роля в процеса на



заздравяване на язва. COX-2 е установен в тъканите около стомашни язви у хора, но връзката му с излекуването на язва не е установено.

Приблизително 3100 пациенти са били лекувани с Etoricoxib в доза ≥ 60 mg дневно в продължение на 12 седмици или по-дълго. Не са били наблюдавани значими различия в честотата на сериозните тромботични сърдечно-съдови събития между пациентите получавали Etoricoxib в доза ≥ 60 mg, плацебо или НСПВС, различни от напроксените. Все пак честотата на тези събития беше по-висока при пациентите, получаващи Etoricoxib в сравнение с тези, които са получавали Наркохеп 500 mg два пъти на ден. Разликата в антитромбоцитната активност на COX-1 инхибиторите и COX-2 селективните инхибитори сред НСПВС може да бъде клинично значимо при пациентите с повишен риск от тромбоемболични инциденти. COX-2 инхибиторите намаляват образуването на простаглицин в различните системи (вероятно в това число и на образувания от ендотела) без да се повлияе тромбоцитния тромбоксан. Клиничната значимост на тези наблюдения не е била потвърдена.

В едно проучване на приблизително 7100 пациенти с остеоартроза, сравняващо гастроинтестиналната поносимост към etoricoxib 90mg (1.5 пъти от препоръчаната доза за остеоартроза) спрямо тази към diclofenac 150mg, със средна продължителност на лечението 11 месеца, etoricoxib е бил свързан със значително по-ниска степен на отпадане на пациенти поради клинични гастроинтестинални и лабораторни гастроинтестинални инциденти (7.3% спрямо 14.2%). Случаите на клинични гастроинтестинални инциденти са били 7.1% за etoricoxib и 9.1% за diclofenac. В проучването са получени следните допълнителни резултати свързани с безопасността:

Сърдечносъдовите тромботични, сериозни нежелани лекарствени реакции са били сходни при двете групи: За etoricoxib 1.25 инцидента на 100 пациенто години, спрямо 1.15 инцидента на 100 пациенто години за diclofenac (относителен риск 1.07, 95% CI: 0.65%, 1.74%)

Сърдечносъдови и бъбречни инциденти: Значително повече пациенти лекувани с etoricoxib са получили нежелани лекарствени реакции свързани с хипертония (11.7% спрямо 5.9%) и оток (7.5% спрямо 5.9%). Наблюдавана е и по-висока и статистически значима степен на прекъсване на терапията поради хипертония (2.3% спрямо 0.7%), но степенята на прекъсване на терапията, поради оток е била сходна (0.9% спрямо 0.7%). Показана е също и по-висока степен на застойна сърдечна недостатъчност при etoricoxib (0.4% спрямо 0.2%), но тази разлика не е била статистически значима.

Безопасност по отношение на горните отдели на ГИТ: Използването на гастропротективни лекарства и ниски дози аспирин са били разрешени в проучването. Честотата на доказани перфорации на горните отдели на ГИТ, улцерации и кървене е била еднаква при etoricoxib и diclofenac (1.11% инцидента за 100 пациенто години).

Чернодробни нежелани лекарствени реакции: Прилагането на etoricoxib е било свързано с по-ниска честота на отпадане на пациенти поради чернодробни нежелани лекарствени реакции, в сравнение с diclofenac (0.3% спрямо 5.2%).

При пациентите с остеоартроза (OA), Etoricoxib в доза 60 mg един път на ден е довел до сигнификантно подобрение на болковата симптоматика и на общата оценка за хода на заболяването от страна на пациентите. Тези благоприятни ефекти са били наблюдавани най-рано от втория ден на лечението и са се задържали до 52 седмици.



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 умерени и тежки по степен болка и възпаление в ставите, който ефект е сравним с този на Indomethacin в доза 50 mg три пъти на ден. Облекчаването на болката е започнало най-рано на 4-ия час от началото на лечението.

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.

В две 12-седмични, двойно слепи с прилагане на ендоскопия проучвания, кумулативната честота на улцерациите в ГИТ е била сигнификантно по-ниска при пациентите лекувани с 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.

Предварително специфициран, комбиниран анализ на осем клинични проучвания с приблизително 4000 пациенти болни от остеоартроза, ревматоиден артрит и хронична болка в кръста е оценил честотата (заболеваемостта) по отношение на следните крайни събития:

1) прекъсване, поради симптоми от горните отдели на ГИТ; 2) прекъсване, поради каквито и да са нежелани реакции по отношение на ГИТ; 3) нужда от прилагане на гастропротективни лекарства; 4) нужда от започване на каквито и да са лекарства за ГИТ. Наблюдавано е намаление на риска за подобни събития с 50% за пациентите, провеждали лечение с Etoricoxib (60, 90 или 120 mg дневно) в сравнение с пациентите лекувани с Naproxen в доза 500 mg два пъти на ден или Diclofenac в доза 50 mg три пъти на ден. Не е била установена статистически значима разлика между Etoricoxib и плацебо.

Рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано, паралелно-групово проучване е оценило ефектите от 15 дневно лечение с etoricoxib (90mg), celecoxib (200mg два пъти дневно), naproxen (500mg 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 е бил свързан с умерена степен на повишаване на 14-я ден в сравнение с celecoxib и naproxen.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Преорално 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 µg/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 време на полуживот от приблизително 22 часа. Плазменият клирънс след интравенозна доза от 25-mg е приблизително 50 ml/min.

Специални групи пациенти

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

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

Чернодробна недостатъчност: При пациентите с лека степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh –индекс = 5-6), прилагането на Etoricoxib в доза 60 mg веднъж на ден е довело до приблизително 16% по-голяма средна ППК в сравнение със здравите индивиди на същия дозов режим. При пациентите с умерена степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh-индекс 7-9), прилагането на Etoricoxib в доза 60 mg през ден е довело до средна ППК, близка до тази на здравите индивиди при дозов режим от



60 mg дневно. Няма клинични и фармакокинетични данни за пациенти с тежка степен на чернодробно увраждане (Child-Pugh-индекс ≥ 10). (виж 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 прикл. 50 ml/min). (Виж 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 (виж 4.2 'Употреба в педиатрията').

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 хепатоцелуларен и тиреоиден фоликулоцелуларен аденом при дозировка >2-пъти дневната доза за хора [90 mg] и системна ежедневна експозиция в продължение на приблизително 2 години. Хепатоцелуларният и тиреоидният фоликулоцелуларен аденом, наблюдавани при плъховете, са били счестени 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 ГИТ 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 ГИТ 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 не са установявани зависимости от терапията външни малформации или промени във феталния скелет. Дозо-независими, с ниска честота сърдечносъдови малформации са били наблюдавани при зайци третиран с Etoricoxib. Не е установена връзка с прилагането на лекарството. При плъховете и зайците не са установени ефекти върху ембиона/фетуса при системна експозиция на дози, еквивалентни на или по-малки от дневната доза при хората [90 mg]. Все пак е наблюдавано намаление на преживяемостта на ембрионите/фетусите при експозиция, еквивалентна на или 1,5 пъти по-голяма от тази при хората. (виж. 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: Calcium hydrogen phosphate (anhydrous), croscarmellose sodium, magnesium stearate, microcrystalline cellulose.

Обвивка на таблетката: Carnauba wax, lactose monohydrate, hypromellose, titanium dioxide (E-171), glycerol triacetate. Таблетките от 60 и 120 mg съдържат също .indigo carmine lake (E132) и yellow ferric oxide (E172).

6.2 Несъвместимости

Не са известни.

6.3 Срок на годност

30 месеца

6.4 Специални предпазни мерки при съхранение

Съхранявайте лекарството в оригиналната му опаковка.

6.5 Данни за съдържанието и опаковката

Алуминиево фолио (двойно), блистери в опаковка с 7, 14, 28 таблетки за концентрациите от 60 mg 90 mg и 7, 14 таблетки за концентрацията от 120 mg.

Не всички опаковки за отделните концентрации се предлагат на пазара.

6.6 Препоръка при употреба

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

MSD IDEA INC.,
Глатбруг - Швейцария

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН № В РЕГИСТЪРА (ПО ЧЛ. 28 ОТ ЗЛАХМ)

60 mg – 20030174

90 mg – 20030175

120 mg - 20030164



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

10.03.2003 г.

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА АКТУАЛИЗАЦИЯТА НА ТЕКСТА

Месец Септември 2005 година

