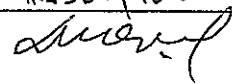


МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към
разрешение за употреба № 11367/16.05.03

637/08.07.03



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Hotemin[®] capsules 10 mg, 20 mg
Хотемин капсули 10 mg и 20 mg

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула от 10 mg и 20 mg съдържа съответно 10 mg и 20 mg
piroxicam

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капсули твърди, за перорално приложение

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични приложения

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

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка :

При артрит началната доза е 20 mg веднъж дневно, а при много силни болки
началната доза по изключение може да бъде 30 mg веднъж дневно.

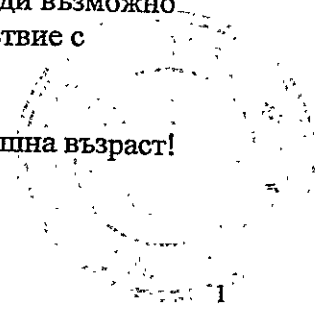
Началната доза трябва постепенно да се намалява до най-ниската възможна
доза, до 10-20 mg дневно.

При остър пристъп на подагра, през първия ден трябва да се приложи
еднократна доза от 40 mg, последвана по-нататък от еднократна дневна доза
40 mg, в продължение на 4 до 6 дни.

Не се препоръчва прилагането на лекарствения продукт за продължително
лечение на подагра.

Препоръчаната дневна доза не трябва да се превишава поради възможно
увеличаване на страничните действия, което не е в съответствие с
нарастване на терапевтичния ефект.

ДЕЦА: лекарството не се препоръчва при деца под 14-годишна възраст!



4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към rigoxiam или някои от другите съставки на лекарствения продукт.
- Случаи, когато ринит или уртикария, или симптоми на астма (бронхоспазъм), или назални полипи са предизвикани от салицилати или други нестероидни противовъзпалителни лекарства.
- Бременност, кърмене
- Активна язва на стомашно-чревния тракт или анамнеза за рекурентни улцерации, или хеморагична диатеза
- Пациенти, лекувани с антикоагуланти са противопоказани за лечение с rigoxiam
- Възраст под 14 години

4.4. Специални предупреждения и препоръки при употреба

Приложението на лекарството, особено при пациенти в напреднала възраст трябва да става под постоянно лекарско наблюдение. Лечението трябва да бъде спряно ако се развият улцерации или кръвотечение от стомашно-чревния тракт.

По време на приложение на лекарството е необходимо редовно извършване на диференциално броене и следене на чернодробната функция.

Rigoxiam потиска тромбоцитната агрегация, затова коагулационният статус трябва да бъде следен по време на лечението.

Специално внимание и контрол се препоръчва при лечение с rigoxiam на болни с тежки нарушения на чернодробната или бъбречната функция.

Употребата на rigoxiam 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 rigoxiam.

4.5. Лекарствени или други взаимодействия

Повишено внимание се изисква при едновременно приложение с:

- други лекарства, които се свързват в голям процент с плазмените протеини (rigoxiam може конкурентно да възпрепятства свързването им с протеините)
- ацетилсалицилова киселина (плазменото ниво на rigoxiam се намалява приблизително на 80%)
- литий-съдържащи лекарствени продукти (плазменото ниво на лития може да се увеличи)

- глюкокортикоиди или други нестероидни противовъзпалителни средства (опасност от хеморагии в гастро-интестиналния тракт)
- калий-съдържащи или калий-съхраняващи диуретици (опасност от хиперкалиемия)
- антихипертензивни лекарства (антихипертензивният ефект може да се намали вследствие задържане на течности).

4.6. Бременност и кърмене

Лечението с *rigoxim* е противопоказано по време на бременност и кърмене.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Тъй като лечението с *rigoxim* може да предизвика влошаване на зрението, пациентите се съветват да не работят с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

От страна на:

Стомашно-чревен тракт:

Могат да се появят стоматит, анорексия, раздразване на стомаха, гадене, запек, абдоминален дискомфорт, флатуленция, диария. Образоването на язва, появата на хеморагии налагат незабавно прекратяване на лечението с *rigoxim*.

Чернодробна функция:

Може да се увеличат стойностите на чернодробните ензими.

Бъбречна функция:

Обратимо повишаване на нивото на BUN (уреен азот в кръвта) и креатинина могат да се наблюдават в редки случаи.

ЦНС:

Замаяност, сънливост, главоболие, парестезии или вертиго могат да се появят в редки случаи.

Оток:

Предимно на долните крайници при болни с увредена сърдечна дейност.

Реакции на свръхчувствителност:

Алергичен оток (на лицето и ръцете), бронхоспазъм.

Кожни реакции:

Фотосенсибилизация, обриви и сърбеж, синдром на Stevens-Johnson могат да се появят в редки случаи.

Кръвотворната система:

Намаляване стойностите на хемоглобина и хематокрита, потискане агрегацията на тромбоцитите.

Други:

Нарушения в зрението.

4.9. Предозиране

Симптоми: световъртеж, замъглено зрение, кома.

Лечение: показано е симптоматично лечение.

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

Piroxicam е съединение, показало висока противовъзпалителна активност при остри и подостри модели на опитни животни. Той има значителен аналгетичен и антипиретичен ефект. В експериментални условия за *piroxicam* е доказано, че е също толкова ефективен, или по-ефективен от *indomethacin* (напр. 30 пъти по-ефективен при UV еритем тест), аспирин, *phenylbutazone* и *paroxen*.

При *phenylquinone* гърчов тест *piroxicam* е по-потентно аналгетично лекарствено вещество от *fenoprofen* и *ibuprofen*.

Механизъм на действие

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

За разлика от *indomethacin*, *piroxicam* потиска обратимо циклооксигеназата. Той упражнява постоянен инхибиторен ефект върху синтезата на PGE_1 , PGE_2 и $PGE_{2\alpha}$ в тромбоцитите. Той потиска фагоцитозата и освобождаването на хидролаза от лизозомите. *Piroxicam* също притежава инхибиращ тромбоцитната агрегация ефект.

In vitro *piroxicam* има слаб ефект върху активността на фосфолипазата, тромбосан или простагландин синтетазата и липооксигеназните ензими на арахидоновата киселина.

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

Piroxicam няма значим ефект върху функцията на хипофизно-адреналната система. За разлика от нестероидните противовъзпалителни средства, съдържащи карбоксилна киселина, *piroxicam*, 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 ED_{50} стойността за потискане на простагландиновата синтеза възлиза на 0,35 μM , следва че Ca^{++} транспорт е независим от ефекта на инхибиране на циклооксигеназата. При експериментално индуциран плеврит, приложен в доза 1 и 3 mg/kg рiгохисам намалява обема на ексудата и броя на левкоцитите в него. Рiгохисам също така намалява продукцията на супероксид, причинена от опсонизиран зумозап.

5.2. Фармакокинетични свойства

При условията на силно кисела среда в стомаха нейонизираната форма на рiгохисам се разтваря лесно. След навлизане в системното кръвообращение, при pH 7.4 голямата част от рiгохисам 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 рiгохисам от йонизирана (хидрофилна) в нейонизирана (липофилна) форма. Липофилната форма лесно прониква във възпалената тъкан.

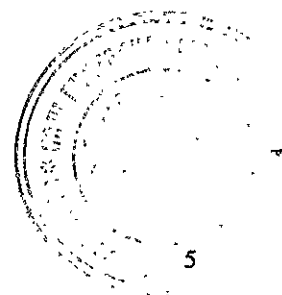
Тридесет минути след орално прилагане рiгохисам достига до системното кръвообращение. Полуживотът му на елиминиране е значително по-дълъг (около 50 часа), отколкото този на другите нестероидни противовъзпалителни средства (индометацин, напроксен, ибупрофен, фенилбутазон, фенопрофен).

Рiгохисам проявява определено предпочитание към **разпределение** във възпалените тъкани. Например, по-високи концентрации на рiгохисам 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 рiгохисам са по-ниски в сравнение с плазмата, с изключение на черния дроб.

Елиминирането на рiгохисам става основно чрез бъбреците (76 % от приложената доза) и в по-малка степен чрез стомашно-чревния тракт (22 % от приложената доза). Не са наблюдавани признаци на кумулиране в нито един от вътрешните органи.

Главните метаболити на рiгохисам са 5-hydroxy рiгохисам, 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 *riroxicam*, по-ниски от 200 mg/kg орално, предизвикват повишаване на локомоторната активност у мишки. В по-високи дози препаратът 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 *riroxicam* 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 *Riroxicam* 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 *riroxicam* 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 съгласие с предшестващите данни, дневни дози 5 и 10 mg/kg *riroxicam*, 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 *riroxicam* е прилаган между 1-ия и 16-ия ден на бременността.

Riroxicam 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 *riroxicam* не проявява мутагенен ефект.

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

а) капсули 10 mg, 20 mg

Mannitol, Ph. Eur.

Colloidal anhydrous silica, Ph. Eur.

Sodium lauryl-sulphate, Ph. Eur.

Lactose monohydrate, Ph. Eur.

Maize starch, Ph. Eur.

Magnesium stearate, Ph. Eur.

Състав на капсулата:

Бяла част: Titanium dioxide C.I. 77891 (EEC No. 171)

Розова част: Iron oxide – black C.I. 77499 (EEC No. 172), Iron oxide – red C.I. 77491 (EEC No. 172), Erythrosine C.I. 4530 (EEC No. 127), Titanium dioxide C.I. 77891 (EEC No. 171).

6.2. Несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

4 години

6.4. Специално предупреждение за съхранение

Да се съхраняват под 25°C.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

20 капсули в блистер поставени в картонена опаковка заедно с листовката.

6.6. Препоръки за употреба и съхранение

виж 6.4.



7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ

EGIS PHARMACEUTICALS LTD.
Kereszturi ut 30-38.
1106 BUDAPEST, HUNGARY

8. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РЕГИСТРАЦИЯТА

EGIS PHARMACEUTICALS LTD.
Kereszturi ut 30-38.
1106 BUDAPEST, HUNGARY

9. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

Hotemin 10 mg capsules: 20010105/17.01.2001
II-2996/17.01.2001
Hotemin 20 mg capsules: 960 0297/26.11.1996
II-304/15.11.1996

10. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА

11. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

Февруари 2003 г.