

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Долоксиб 30 mg филмирани таблетки
Doloxib 30 mg film-coated tablets

Долоксиб 60 mg филмирани таблетки
Doloxib 60 mg film-coated tablets

Долоксиб 90 mg филмирани таблетки
Doloxib 90 mg film-coated tablets

Долоксиб 120 mg филмирани таблетки
Doloxib 120 mg film-coated tablets

еторикоксиб
etoricoxib

И ПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20160194/95/96/97
Разрешение №	BG/HA/MP-53173-6
Обречение №	29.01.2021

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 30, 60, 90 или 120 mg еторикоксиб (etoricoxib).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Долоксиб 30 mg филмирани таблетки: Бели до почти бели кръгли двойно изпъкнали филмирани таблетки, приблизително 6 mm в диаметър.

Долоксиб 60 mg филмирани таблетки: Светлокафяви кръгли двойно изпъкнали филмирани таблетки, приблизително 8 mm в диаметър.

Долоксиб 90 mg филмирани таблетки: Светложълти кръгли двойно изпъкнали филмирани таблетки, приблизително 9 mm в диаметър.

Долоксиб 120 mg филмирани таблетки: Светлорозови кръгли двойно изпъкнали филмирани таблетки, приблизително 10 mm в диаметър.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Долоксиб е показан при възрастни и юноши на 16-годишна възраст и по-възрастни за симптоматично лечение на остеоартроза (ОА), ревматоиден артрит (РА), анкилозиращ спондилит и на болката и възпалителната симптоматика при остър подагрозен артрит. Долоксиб е показан при възрастни и юноши на 16-годишна възраст и по-възрастни за краткосрочно лечение на умерена болка, свързана със стоматологична операция.



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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Тъй като сърдечно-съдовите рискове при еторикокиб могат да се увеличат с дозата и продължителността на приложение, следва да се използва най-ниската доза и най-кратък период на приложение. Нуждите на пациента от симптоматично облекчение и отговор на лечението трябва периодично да се преоценяват, 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 60 mg веднъж дневно. При някои пациенти с недостатъчно облекчение на симптоматиката повишаване на дозата на 90 mg един път дневно може да повиши ефикасността. След като пациента е стабилизирал клинично, може да е уместно понижаване на дозата до 60 mg веднъж дневно. При липса на терапевтичен ефект следва да се прецени използването на други терапевтични възможности.

Анкилозиращ спондилит:

Препоръчаната доза е 60 mg веднъж дневно. При някои пациенти с недостатъчно облекчение на симптоматиката повишаване на дозата на 90 mg един път дневно може да повиши ефикасността. След като пациента е стабилизирал клинично, може да е уместно понижаване на дозата до 60 mg веднъж дневно. При липса на терапевтичен ефект следва да се прецени използването на други терапевтични възможности.

Състояния с остра болка

При състояния с остра болка, еторикокиб може да се използва само по време на периода на острата болкова симптоматика.

Остър подагрозен артрит:

Препоръчаната доза е 120 mg веднъж дневно. По време на клинични проучвания за лечение на остър подагрозен артрит, еторикокиб е бил даван в продължение на 8 дни.

Следоперативна стоматологична хирургична болка

Препоръчаната доза е 90 mg веднъж дневно, като лечението се ограничава максимум до 3 дни. Някои пациенти може да се нуждаят от друга постоперативна аналгезия в допълнение на Долоксиб, по време на 3 дневния период на лечение.

Дози, надхвърлящи препоръчаните за всяка индикация 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.

Дозата за следоперативна стоматологична хирургична болка, не трябва да надвишава 90 mg



дневно, като лечението се ограничава максимум до 3 дни.

Специални популации

Пациенти в напреднала възраст:

Не се налага коригиране на дозата при пациенти в напреднала възраст. 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 30 mg един път дневно 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 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. точки 5.2). Използването на еторикоксиб при пациенти с креатининов клирънс < 30 ml/min е противопоказано (вж. точки 4.3 и 4.4).

Педиатрична популация:

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

Начин на приложение

Долоксиб се приема орално и може да се приема с или без храна. Ефектът на лекарството може да се ускори, когато Долоксиб се приема без храна. Това трябва да се обмисли при нужда от бързо овладяване на симптоматиката.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активната съставка или някоя от помощните съставки (вж. точка 6.1).

Активна пептична язва или активно кървене от стомашно-чревния тракт.

При пациенти, след прием на ацетилсалицилова киселина или НСПВС включително COX-2 (циклооксигеназа-2) инхибитори е възникнал бронхоспазм, остър ринит, носни полипи, ангионевротичен едем, уртикария или алергични реакции.

Бременност и кърмене (вж. точки 4.6 и 5.3).

Тежка чернодробна недостатъчност (серумен албумин < 25 g/l или Child-Pugh индекс ≥ 10).

Установен бъбречен креатининов клирънс < 30 mL/min.

Деца и подрастващи под 16 годишна възраст.

Възпалително заболяване на червата.



Застойна сърдечна недостатъчност (NYHA II-IV).

Пациенти с хипертония, чието кръвно налягане е трайно над 140/90 mmHg и не е адекватно контролирано.

Установена исхемична болест на сърцето, периферна артериална болест и/или мозъчно-съдова болест.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ефекти върху стомашно-чревния тракт

Усложнения от горната част на стомашно чревния тракт [перфорации, язви или кървене], някои от които с фатален изход, са настъпили при пациенти лекувани с еторикоксиб.

С внимание при пациенти с повишен риск от стомашно-чревни усложнения при НСПВС терапия: пациенти в напреднала възраст, пациенти приемащи едновременно и други НСПВС или ацетилсалицилова киселина, или пациенти с прекарани стомашно-чревни заболявания, като язва и стомашно-чревно кървене.

Повишава се рискът от стомашно-чревни нежелани лекарствени реакции (улцерации или други усложнения), при прием на еторикоксиб 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 установена в дългосрочни клинични проучвания (вж. точка 5.1).

Ефекти върху сърдечносъдовата система

Клинични проучвания предполагат, че терапевтичният клас на селективните COX-2 инхибитори, може да бъде свързан с риск от тромботични инциденти (особено миокарден инфаркт и инсулт), спрямо с плацебо и някои НСПВС. Сърдечносъдовите рискове при прилагането на еторикоксиб 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. точки 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 еторикоксиб след внимателно обмисляне (вж. точка 5.1).

COX-2 селективните инхибитори не заместват ацетилсалициловата киселина (аспирин) при профилактика на сърдечно-съдови тромбоемболични заболявания, поради липсата на антиагрегантен ефект. Поради това антиагрегантната терапия не трябва да бъде прекъсвана (вж. точки 4.5 и 5.1).

Ефекти върху бъбреците:

Бъбречните простагландини може да имат компенсаторна роля в поддържането на бъбречната перфузия. Затова при влошена бъбречна перфузия, прилагането на еторикоксиб може да предизвика вторично, чрез редуция на простагландиново формиране, намаляване на бъбречния кръвоток и увреждане на бъбречната функция. Пациентите с най-висок риск са тези, с предхождащо значимо влошена бъбречна функция, декомпенсирана сърдечна недостатъчност или цироза. При тези пациенти се налага проследяване на бъбречната функция.

Задържаща на течности, оток и хипертония

Както и с други лекарствени продукти, за които е известно, че подтискат простагландинови



синтез, задръжка на течности, оток и хипертония са били наблюдавани при пациенти на лечение с еторикоксид. Всички нестероидни противовъзпалителни средства, включително еторикоксид, могат да са причина за новопоявила се или рекурентна застойна сърдечна недостатъчност. За информация относно определяния от дозата отговор при еторикоксид (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 еторикоксид.

Еторикоксид може да провокира проява на по-честа и тежка хипертония в сравнение с други НСПВС и селективни COX-2 инхибитори, особено при високи дози. Поради това хипертонията трябва да бъде контролирана преди лечението с еторикоксид (вж. точка 4.3) и трябва да се обърне особено внимание на проследяване на кръвното налягане по време на лечението с еторикоксид. 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 3 или повече пъти над ГГН) е било наблюдавано при около 1% от пациентите в клиничните проучвания, които са лекувани с еторикоксид 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 ГГН), лечението с еторикоксид 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 еторикоксид. Трябва да се осъществява адекватно медицинско наблюдение по време на провеждането на лечение с еторикоксид на пациенти в напреднала възраст и такива с налична бъбречна, чернодробна или сърдечна дисфункция.

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

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 при 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 приемащи еторикоксид (вж. точка 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 еторикоксид трябва да бъде прекратен при първата проява на кожен обрив, лезия на лигавицата или други симптоми на свръхчувствителност.

Еторикоксид може да маскира фебрилитет и други белези на възпалението.



Внимателно трябва да се подхожда при едновременно прилагане на еторикоксид с варфарин или други перорални антикоагуланти (вж. точка 4.5).

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакодинамични взаимодействия:

Перорални антикоагуланти

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

Диуретици, АСЕ инхибитори и Ангиотензин II рецепторни антагонисти

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 АСЕ-инхибитори или ангиотензин II рецепторни антагонисти и –средства, които инхибират циклооксигеназата, може да предизвикат 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 еторикоксид и АСЕ инхибитори или ангиотензин II рецепторни 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), еторикоксид в доза 120 mg веднъж на ден не е повлиял антиагрегантната активност на ацетилсалициловата киселина (доза 81 mg веднъж на ден). Еторикоксид 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 еторикоксид може да увеличи честотата на улцерациите и другите усложнения от страна на храносмилателния тракт в сравнение със случаите, когато еторикоксид се използва самостоятелно. Не се препоръчва едновременното прилагане на еторикоксид 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 такролимус

Въпреки че това взаимодействие с еторикоксид не е проучвано, се знае, че едновременното прилагане на циклоспорин или такролимус с НСПВС може да увеличи нефротоксичния ефект на двете лекарства - циклоспорин или такролимус. Бъбречната функция следва да бъде мониторирана, когато се прилага еторикоксид в комбинация с някое от тези две лекарства.

Фармакокинетични взаимодействия



Ефектът на еторикоксид 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 еторикоксид 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. Еторикоксид в доза от 60 и 90 mg не е оказал ефект върху плазмената концентрация на метотрексат или бъбречния му клирънс. В едно проучване еторикоксид 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 еторикоксид.

Перорални контрацептиви

Прилагането на еторикоксид 60 mg едновременно с перорални контрацептиви, съдържащи 35 микрограма етинил естрадиол (ЕЕ) и 0,5 до 1 mg норетиндрон в продължение на 21 дни, е увеличило площта под кривата в състояние на устойчивото равновесие $AUC_{0-24ч}$ на ЕЕ с 37 %. Прилагането на Долоксид 120 mg със същия орален контрацептив, едновременно или с интервал от 12 часа, е увеличило в състояние на устойчиво равновесие площта под кривата $AUC_{0-24ч}$ за ЕЕ от 50 до 60 %; Това увеличение на концентрацията на ЕЕ следва да се има предвид, когато се избира орален контрацептив, който да се използва по време на прилагането на еторикоксид. Увеличеното въздействие на ЕЕ може да повиши честотата на нежеланите реакции свързани с оралните контрацептиви (напр. венозна тромбемболия при рисковни жени).

Хормонална заместваща терапия (ХЗТ)

Прилагането на еторикоксид 120 mg заедно с хормонална заместваща терапия съставена от конюгирани естрогени (0,625 mg PREMARIN[®]) в продължение на 28 дни, е увеличило в състояние на устойчиво равновесие площта под кривата $AUC_{0-24ч}$ на неконюгирания estrone (41 %), еквилин (76 %), и 17- β -естрадиол (22 %). Ефектът на препоръчаните хронични дози еторикоксид (30, 60 и 90 mg) не е бил проучен. Площите под кривата $AUC_{0-24ч}$ на тези естрогенни съставки на PREMARIN[®] при едновременното му прилагане с еторикоксид 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 еторикоксид. Тези повишения на естрогенната концентрация трябва да се имат предвид при избора на хормонална терапия след менопаузата, при прилагане заедно с еторикоксид, 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, еторикоксид не е оказал клинично значимо въздействие върху фармакокинетиката на преднизон/преднизолон.

Дигоксин

Еторикоксид в доза 120 mg веднъж на ден в продължение на 10 дни при здрави доброволци не е променил площта (в условия на устойчивото равновесие) под кривата $AUC_{0-24ч}$ и C_{max} .



бъбречното елиминиране на дигоксин. Наблюдавано е увеличение на C_{max} (максимална концентрация) на дигоксин (приблизително с 33 %). 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, еторикоксиб и дигоксин, се прилагат едновременно.

Ефект на еторикоксиб върху лекарствата, които се метаболизират чрез сулфотрансфери
Еторикоксиб 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 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 еторикоксиб се прилага едновременно с други лекарства, които се метаболизират главно от сулфотрансферазите (напр. таблетките салбутамол и миноксидил).

Ефект на еторикоксиб върху лекарствата, които се метаболизират от CYP-изоензимите
Въз основа на изследвания *in vitro*, еторикоксиб не се очаква да инхибира цитохромите P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 или 3A4. В проучване при здрави хора, прилагането на еторикоксиб 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 еторикоксиб
Основният път на метаболизиране на еторикоксиб е зависим от CYP-ензимите. CYP3A4 изглежда влияе върху метаболизма на еторикоксиб *in vivo*. *In vitro* проучванията 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*.

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 еторикоксиб при еднократна доза от 60 mg (43 % увеличение на AUC).

Вориконазол и Миконазол

Едновременното прилагане на вориконазол през устата или локално гел миконазол и двата силни инхибитори на CYP3A4, заедно с еторикоксиб води до леко увеличаване на експозицията на еторикоксиб, но не се счита за клинично значимо на базата на публикуваните данни.

Рифампицин

Рифампицин е мощен индуктор на CYP-ензимите. Едновременното прилагане на еторикоксиб и рифампицин води до намаляване със 65 % на плазмените концентрации на еторикоксиб. Това може да доведе до възстановяване на симптоматиката, за която се прилага еторикоксиб. Тъй като това естествено предполага увеличаване на дозата на лекарството, следва да се отбележи, че не са проучени дози на еторикоксиб 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 еторикоксиб в степен, която да е клинично значима.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност



Използването на еторикоксиб, 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 еторикоксиб върху протичането на бременността. Проучванията при животни са установили токсичен ефект върху репродуктивната функция (вижте точка 5.3). Потенциалният риск при бременни жени не е известен. Еторикоксиб, 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. Еторикоксиб е противопоказан при бременност (вж. точка 4.3). Ако една жена забременее по време на лечение с еторикоксиб, той трябва да бъде спрял.

Кърмене

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

Фертилитет

Използването на еторикоксиб, както с всяко друго активно вещество, за което е известно, че инхибира COX-2, не се препоръчва при жени, които очакват да забременеят.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациентите, които имат оплаквания за маяност, световъртеж или сънливост при употреба на еторикоксиб трябва да избягват да шофират и да работят с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

В клиничните проучвания, безопасността от прилагането на еторикоксиб е била оценена при 9295 души, включително 6757 пациента с ОА, РА, хронична болка в кръста или анкилозиращ спондилит (приблизително 600 пациенти с ОА или РА са били лекувани в продължение на поне една година или повече).

При клиничните проучвания, профилът на нежеланите лекарствени реакции е бил сходен при пациенти с ОА или РА, лекувани с еторикоксиб в продължение на една година или повече.

При клинично проучване за остър подагрозен артрит, пациентите са били лекувани с еторикоксиб 120 mg дневна доза, в продължение на осем дни. Профилът на нежеланите лекарствени реакции при това проучване е бил близък до този, наблюдаван при комбинираните проучвания за ОА, РА и хронична болка в кръста.

В програма за свързани със сърдечно-съдова безопасност резултати на обобщени данни от три клинични изпитвания спрямо активен компонент, 17, 412 пациента с ОА или РА са лекувани с еторикоксиб (60 mg или 90 mg) при средна продължителност на лечението 18 месеца. Данните за безопасност и подробностите за тази програма са представени в точка 5.1.

При клиничните проучвания за остра следоперативна стоматологична болка при 614 пациента лекувани с еторикоксиб (90 mg или 120 mg), профилът на нежеланите лекарствени реакции при това проучване е бил в общи линии близък до този, наблюдаван при комбинираните проучвания за ОА, РА и хронична болка в кръста.

Табличен списък на нежеланите реакции

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 ОА, РА, хронична болка в кръста или анкилозиращ спондилит, лекувани с еторикоксиб 30 mg, 60 mg



или 90 mg; срок на лечение до 12 седмици, в проучванията по програмата MEDAL до 3 години и половина, при краткосрочни проучвания за остра болка до 7 дни, или след предлагане на пазара (виж Таблица 1).

Системо-органен клас	Нежелани лекарствени реакции	Категория Честота *
<i>Инфекции и инфестации</i>	алвеоларен остейт	Чести
	гастроентерит, инфекции на горните дихателни пътища, уринарни инфекции	Нечести
<i>Нарушения на кръвоносната и лимфната система</i>	анемия (основно свързана с кървене на стомашно-чревната система), левкопения, тромбоцитопения	Нечести
<i>Нарушения на имунната система</i>	реакции на свръхчувствителност † ^B	Нечести
	ангиоедем/анафилактични/анафилактични реакции включително шок †	Редки
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	едем/задръжка на течности	Чести
	увеличение или намаление на апетита, увеличение на теллото	Нечести
<i>Психиатрични нарушения</i>	тревожност, депресия, намалена възможност за умствена работа, халюцинации †	Нечести
	объркване †, безпокойство †	Редки
<i>Нарушения на нервната система</i>	замаяност, главоболие	Чести
	смушения във вкуса, безсъние, парестезия/хипестезия, сънливост	Нечести
<i>Нарушения на очите</i>	замъглено зрение, конюнктивит	Нечести
<i>Нарушения на ухото и лабиринта</i>	шум в ушите, световъртеж	Нечести
<i>Сърдечни нарушения</i>	сърцебиене, аритмия †	Чести
	предсърдно трептене, тахикардия †, застойна сърдечна недостатъчност, неспецифични промени в ЕКГ, стенокардия (ангина пекторис) †, миокарден инфаркт §	Нечести
<i>Съдови нарушения</i>	хипертония	Чести
	зачервяване, мозъчносъдови инциденти §, транзиторна исхемична атака, хипертонични	Нечести



	кризи ‡, васкулит ‡	
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>	бронхоспазъм‡	Чести
	кашлица, диспнея, епистаксис	Нечести
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	коремна болка	Много чести
	запек, флатуленция, гастрит, киселини, рефлукс, диария, диспепсия, епигастрален дискомфорт, гадене, повръщане, езофагит, язви в устната кухина	Чести
	подуване на корема, нарушена перисталтика, съхнене на устата, стомашна/дуоденална язва, пептични язви включващи перфорации и кървене от гастроинтестиналния тракт, синдром на дразнимото дебело черво, панкреатит‡	Нечести
<i>Хепато-билиарни нарушения</i>	увеличение на ALT, увеличение на AST	Чести
	хепатит ‡	Редки
	чернодробна недостатъчност ‡, жълтеница ‡	Редки †
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан:</i>	екхимози	Чести
	лицев едем, сърбеж, обрив, зачервяване ‡, уртикария ‡	Нечести
	синдром на Steven-Johnson ‡, токсична епидермална некроза ‡, не прогресиращ лекарствен обрив ‡	Редки†
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:</i>	мускулни крампи/спазми, болка/ригидност на мускулатурата	Нечести
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:</i>	протеинурия, увеличение на серумния креатинин, бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.4)	Нечести
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	астения/умора, грипоподобно състояние	Чести
	гръдна болка	Нечести



Изследвания	увеличение на уреята в кръвта, увеличение на креатинин фосфокиназа, хиперкалиемия, увеличение на пикочната киселина.	Нечести
	понижаване на кръвния натрий	Редки

***Категории Честота:** Честотата на всяка НЛР е отразена в базата данни на клиничните проучвания [Много чести (>1/10), чести (>1/100 до <1/10) нечести (>1/1000 до <1/100) редки (>1/10 000 до <1/1000) много редки (<1/10 000)].

†Тази нежелана реакция се установява при постмаркетинговото наблюдение. Нейната докладвана честота е изчислена въз основа на най-високата честота отразена в данни от клинични проучвания, обединени от индикация и одобрена доза.

†Честотата на "Редки" е определена чрез упътването в Кратката характеристика на продукта (КХП) (об. 2, септември 2009) въз основа на прогнозна горната граница от 95% интервал на доверителност за 0 събития предвид броя на субектите лекувани с Долоксиб в анализа на данните от фаза III, обединени от дозата и индикацията (n = 15 470).

§ Свръхчувствителност включва термините "алергия", "лекарствена алергия", "лекарствена свръхчувствителност", "свръхчувствителност", "реакция на свръхчувствителност" "свръхчувствителност NOS" и "неспецифична алергия".

§ На базата на анализи от дългосрочни плацебо и активно контролирани клинични изпитвания, селективните COX-2 инхибитори са 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).

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, Тел.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

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

В случай на предозиране е логично да се приложат обичайните поддържащи мерки, напр.



отстраняване на нерезорбираната част от стомашно-чревния тракт, клинично проследяване, симптоматична терапия и друга, ако е необходима.

Еторикоксиб не се отстранява при хемодиализа; не се знае дали еторикоксиб може да се отстрани 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

Еторикоксиб е орален 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 еторикоксиб по отношение на инхибирането на COX-2, без да се инхибира COX-1 при дози до 150 mg дневно. Еторикоксиб не е инхибирал синтеза на простагландини в стомашната лигавица и не е повлиял функцията на тромбоцитите.

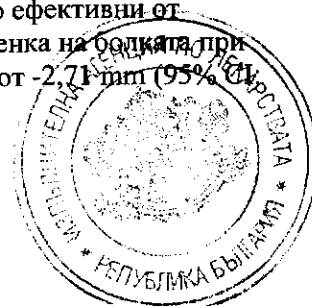
Циклооксигеназата е отговорна за формиране на простагландини. Познати са две изоформи COX-1 и COX-2. COX-2 е изоформата на ензима, която индуцира провъзпалителни стимули и се счита, че е отговорна за синтеза на простагландини медиатори на болката, възпалението и температурата. COX-2 също така участва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

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасност

При пациенти с остеоартрит (ОА), еторикоксиб 60 mg един път дневно значително облекчава болката и оценката на пациента за състоянието на заболяването. Тези благоприятни ефекти се наблюдават от втория ден на лечението и се запазват до 52 седмици. Проучванията върху еторикоксиб 30 mg един път дневно показват ефикасност превъзхождаща плацебо за 12 седмичен период на лечение (при сходна система за оценка като проучванията по-горе). При проучване с различни дози еторикоксиб 60 mg дава значително по-изразено подобрение от 30 mg по отношение на всичките 3 първични крайни точки за период на лечение от 6 седмици. Дозата от 30 mg не е била проучвана при остеоартрит на ръката.

При пациенти с ревматоиден артрит (РА), еторикоксиб 60 mg и 90 mg един път дневно осигуряват значително подобрение по отношение на болката, възпаление и подвижност. В проучвания оценяващи дозата от 60 mg и 90 mg тези благоприятни ефекти се запазват за целия период на лечение от 12 седмици. В проучване, оценяващо дозата от 60 mg в сравнение с тази от 90 mg, еторикоксиб 60 mg веднъж дневно и 90 mg веднъж дневно, са по ефективни от плацебо. Дозата от 90 mg превъзхожда дозата от 60 mg според общата оценка на болката при пациентите (0-100 mm визуална аналогова скала), със средно подобрение от 2,71 mm (95% CI



-4,98 mm, -0,45 mm).

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

При пациенти с анкилозиращ спондилит еторикоксиб 90 mg веднъж дневно дава значително подобрене по отношение на болка в гръбнака, възпаление, скованост и функционалност. Клиничният ефект от приложението на еторикоксиб се наблюдава още на втория ден от започване на лечението и се запазва през целия период на лечение от 52 седмици. Във второ проучаване, оценяващо дозата от 60 mg в сравнение с тази от 90 mg, еторикоксиб 60 mg дневно и 90 mg дневно са показали сходен ефект в сравнение с напроксен 1 000 mg дневно. Сред тези, които нямат добър отговор към 60 mg дневно за 6 седмици, увеличението на дозата до 90 mg дневно подобрява скората на интезивност на спиналната болка (0-100 mm визуална аналогова скала) в сравнение с тези, които продължават с 60 mg дневно, със средно подобрене от 2,70 mm (95% CI: -4,88 mm, -0,52 mm).

При клинични проучвания оценяващи следоперативна стоматологична болка, еторикоксиб 90 mg се прилага веднъж дневно за период до 3 дни. При подгрупата от пациенти с умерена болка в началото, еторикоксиб 90 mg демонстрира сходен болкоуспокояващ ефект с този на ибупрофен 600 mg (16.11 vs. 16.39; P=0.722), и по-висок болкоуспокояващ ефект от този на парацетамол/кодеин 600 mg/60 mg (11.00; P<0.001) и плацебо (6.84; P<0.001) през първите 6 часа. 40.8% от пациенти съобщаващи за прилагана доза еторикоксиб 90 mg, 25.5% за ибупрофен 600 mg през 6 часа, и 46.7% за парацетамол/кодеин 600 mg/60 mg през 6 часа сравнено с 76.2% за плацебо. В това проучване началното действие (половимо облекчаване на болката) от 90 mg еторикоксиб възниква средно 28 минути след приемане на дозата.

Безопасност

Програма Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL)

(Многонационална програма за продължително прилагани еторикоксиб и диклофенак).

Програмата MEDAL е проспективна програма за проследяване на резултатите свързани със сърдечно-съдовата (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- CV резултати, при 17 804 пациента с OA и 5 700 с PA лекувани с еторикоксиб 60 mg (OA) или 90 mg (OA и PA) или диклофенак 150 mg дневно за период средно от 20,3 месеца (максимум 42,3 месеца, медиана 21,3 месеца). В това изпитване се отчитат само сериозни нежелани реакции и преустановяване на участието, поради каквато и да е нежелана реакция.

Проучванията EDGE и EDGE II сравняват стомашно-чревната поносимост на еторикоксиб и диклофенак. Проучването EDGE включва 7111 пациента с OA лекувани с доза еторикоксиб от 90 mg дневно (1,5 пъти дозата препоръчителна за OA) 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 PA лекувани с еторикоксиб 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 OA или PA 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, коронарен байпас или перкутанна коронарна интервенция в предходните 6 месеца преди включването не се допускат до участие. В проучванията е разрешено използването на гастропротективни продукти и ниска



доза аспирин.

Обща безопасност:

Няма значителни разлики между еторикоксиб и диклофенак в честотата на сърдечносъдовите тромботични инциденти. Кардиоренални нежелани реакции се наблюдават по-често при еторикоксиб 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 еторикоксиб. Честотата на нежеланите реакции при EDGE и EDGE II и на нежеланите реакции преценени като сериозни или водещи до прекратяване участие в проучването MEDAL е по-висока при еторикоксиб в сравнение с диклофенак.

Сърдечно-съдови резултати за безопасност:

Честотата на потвърдените тромботични сърдечно-съдови сериозни нежелани реакции (включващи сърдечни, съдово-мозъчни и периферно-съдови прояви) е сравнима за еторикоксиб и диклофенак, като данните са обобщени на таблицата по-долу. Няма статистически значими разлики в честотата на тромботичните прояви между еторикоксиб и диклофенак при анализиранияте подгрупи пациенти с различен изходен сърдечно-съдов риск. Когато се разглеждат поотделно, относителният риск за потвърдени тромботични кардиоваскуларни нежелани реакции при еторикоксиб 60 mg или 90 mg в сравнение с диклофенак 150 mg са сходни.

Таблица 1: Честота на потвърдени тромботични CV прояви (обобщена програма MEDAL)			
	Еторикоксиб (N=16819) 25836 пациент- години	Диклофенак (N=16483) 24766 пациент - години	Сравнение между леченията
	Честота[†] (95 % CI)	Честота[†] (95 % CI)	Относителен риск (95 % CI)
Потвърдени тромботични сърдечно-съдови сериозни нежелани реакции			
По протокол	1,24 (1,11, 1,38)	1,30 (1,17, 1,45)	0,95 (0,81, 1,11)
Намерение за третиране	1,25 (1,14, 1,36)	1,19 (1,08, 1,30)	1,05 (0,93, 1,19)
Потвърдени сърдечни прояви			
По протокол	0,71 (0,61, 0,82)	0,78 (0,68, 0,90)	0,90 (0,74, 1,10)
Намерение за третиране	0,69 (0,61, 0,78)	0,70 (0,62, 0,79)	0,99 (0,84, 1,17)
Потвърдени съдово-мозъчни прояви			
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 прояви			
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)



† Прояви за 100 пациент-години; CI=интервал на доверителност
N=общ брой пациенти включени в Популация по протокол

По протокол: всички прояви по време на лечението в проучването или до 14 дни след прекратяването му (изключени: пациенти приели < 75 % от изпитваното лечение или приемали невключен в 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 преустановяване на изпитваното лечение). Общ брой рандомизирани пациенти, n= 17 412 на еторикоксиб и 17 289 на диклофенак.

CV смъртността, както и общата смъртност, са сходни при групите лекувани с еторикоксиб и диклофенак.

Кардио-ренални прояви:

Приблизително 50 % от пациентите включени в проучването MEDAL са с анамнеза за хипертония. В това проучване честотата на прекратяване на участието поради свързани с хипертония нежелани реакции е статистически значимо по-висока за еторикоксиб в сравнение с диклофенак. Честотата на нежелани събития при застойната сърдечна недостатъчност (прекратявания и сериозни инциденти) се проявява еднакво при еторикоксиб 60 mg в сравнение с диклофенак 150 mg, но е по-висока при еторикоксиб 90 mg в сравнение с диклофенак 150 mg (статистически значима за 90 mg еторикоксиб спрямо 150 mg диклофенак при групата в MEDAL с 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 еторикоксиб в сравнение с диклофенак 150 mg, като този ефект е доза зависим. Честотата на прекратяване поради оток като нежелана реакция е по-висока при еторикоксиб отколкото при диклофенак 150 mg, и този ефект е доза-зависим (статистически значим за еторикоксиб 90 mg, но не за еторикоксиб 60 mg).

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

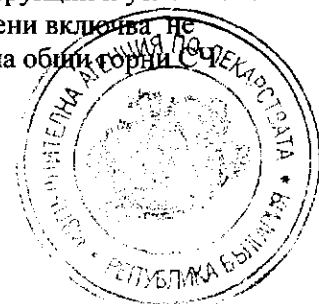
В проучванията от програмата MEDAL за еторикоксиб (60 mg или 90 mg), абсолютната честота на прекратяване във всяка група е до 2,6 % за хипертония, до 1,9 % за оток и до 1,1 % за застойна сърдечна недостатъчност, като по-висока честота на преустановяване на лечението с еторикоксиб 90 mg отколкото с еторикоксиб 60 mg.

Програма MEDAL – резултати за стомашно-чревна поносимост:

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

Програма MEDAL – резултати за стомашно-чревна безопасност:

Общите горни СЧ прояви се определят като перфорации, язви и кървене. Подгрупата общи горни СЧ прояви определени като усложнени включва перфорации, обструкции и усложнено кървене; подгрупата общи горни СЧ прояви определени като не усложнени включва не усложнено кървене и не усложнени язви. Значително по-ниска честота на общи горни СЧ прояви



прояви се наблюдава при еторикоксиб в сравнение с диклофенак. Няма значима разлика между еторикоксиб и диклофенак в честотата на усложнените прояви. За подгрупата на кръвоизливи от горния СЧ тракт (усложнени и не усложнени комбинирани), няма значима разлика между еторикоксиб и диклофенак. Ползата от приложението по отношение на горния СЧ тракт на еторикоксиб в сравнение с диклофенак не е статистически значима за пациенти приемайки едновременно ниска доза аспирин (приблизително 33 % от пациентите).

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

Определена е честотата на потвърдените горни 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 за еторикоксиб и диклофенак).

Програма MEDAL – резултати за чернодробна безопасност:

Еторикоксиб 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 еторикоксиб и 2,7 % от тези на диклофенак прекратяват поради свързана с черния дроб нежелана реакция. Честотата на сто пациент-години е 0,22 за еторикоксиб и 1,84 за диклофенак (p -стойност $< 0,001$ за еторикоксиб спрямо диклофенак). В същото време повечето от нежеланите чернодробно проявени реакции в програмата MEDAL не са сериозни.

Допълнителни данни за тромботична сърдечно-съдова безопасност

В клинични проучвания извън тези от програмата MEDAL, приблизително 3100 пациента са лекувани с еторикоксиб ≥ 60 mg дневно за 12 или повече седмици. Няма съществена разлика в честотата на потвърдените сериозни тромботични сърдечно-съдови събития между пациентите на еторикоксиб ≥ 60 mg, плацебо или не-напроксенови НСПВС. В същото време, честотата на тези прояви е по-висока при пациентите получавали еторикоксиб в сравнение с тези получавали напроксен 500 mg два пъти дневно. Разликата в антитромбоцитната активност между някои COX-1 инхибиращи НСПВС и селективни COX-2 инхибитори може да е от клинично значение при пациенти с по-висок риск за тромбоемболични инциденти. Селективните COX-2 инхибитори редуцират формирането на системен (и възможно ендотелен) простаглицин без да повлияе тромбоцитния тромбоксан. Клинично значение на тези наблюдения не е установено.

Допълнителни данни за стомашно-чревна безопасност

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

Проучване на бъбречната функция в напреднала възраст

Рандомизирано, двойно-сляпо, паралелно-групово, плацебо-контролирано проучване оценява ефекта на 15 дневно лечение с еторикоксиб (90 mg), целекоксиб (200 mg два пъти дневно), напроксен (500 mg два пъти дневно) и плацебо върху екскрецията на натрий в урината, кръвното налягане и други параметри на бъбречната функция при индивиди на възраст 60 до 85 години на диета от 200 mEq/day натрий. Еторикоксиб, целекоксиб и напроксен са със сходен ефект върху екскрецията на натрий за двуседмичния период на лечение. Всички продукти за активно сравнение показват повишение в сравнение с плацебо в систоличното кръвно налягане;



еторикоксиб обаче се свързва със статистически значимо повишение на Ден 14 когато се сравнява с целекоксиб и напроксен (средна промяна спрямо изходната за систолично кръвно налягане: еторикоксиб 7,7 mmHg, целекоксиб 2,4 mmHg, напроксен 3,6 mmHg).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Орално приложен еторикоксиб се абсорбира добре. Абсолютната бионаличност е приблизително 100 %. След 120 mg веднъж на ден до постигане на устойчиво равновесие (steady state), пикова плазмена концентрация (средна $C_{max} = 3,6 \mu\text{g/ml}$) е наблюдавана приблизително 1 час (T_{max}) след приложението при възрастни пациенти на гладно. Средно геометричната площ под кривата AUC_{0-24hr} е 37,8 $\mu\text{g hr/ml}$. Фармакокинетиката на еторикоксиб е линейна в рамките на клиничния дозов интервал.

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

Разпределение

Еторикоксиб 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.

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

Биотрансформация

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

Идентифицирани са пет метаболита при човека. Основният метаболитен продукт е 6'-карбоксил киселинно производно на еторикоксиб, 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 еторикоксиб 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 еторикоксиб става предимно чрез метаболизиране и последваща ренална екскреция. Концентрации на устойчиво равновесие на еторикоксиб се установяват в рамките на седем дни при прилагане на доза от 120 mg веднъж дневно, 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 еторикоксиб 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 еторикоксиб в доза 60 mg *през ден* е довело до средна ППК, близка до тази на здравите индивиди при дозов режим от 60 mg дневно, еторикоксиб 30 mg веднъж дневно не е бил изследван в тази популация. Няма клинични и фармакокинетични данни за пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh-индекс ≥ 10) (вж. точки 4.2 и 4.3).

Бъбречна недостатъчност: Фармакокинетиката при еднократна доза от 120 mg еторикоксиб, 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 еторикоксиб 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 до 60 kg при доза на еторикоксиб от 60 mg веднъж на ден и при подрастващите с тегло > 60 kg (доза на еторикоксиб 90 mg веднъж на ден) е била близка до тази на възрастни, получили еторикоксиб в доза 90 mg веднъж на ден. Безопасността и ефективността на еторикоксиб в педиатрията не са изследвани (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

В предклиничните проучвания с еторикоксиб не е била установена генна токсичност.

Еторикоксиб не е бил канцерогенен при мишки. Плъховете са развили хепатоцелуларен и тиреоиден фоликулоцелуларен аденом при дозировка > 2-пъти дневната 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 сметени за резултат на специфичен за плъховете механизъм, свързан с индукция на чернодробните СУР-ензими. Не е установено еторикоксиб да предизвиква индукция на чернодробния СУР3А ензим при хората.

Гастроинтестиналната токсичност на еторикоксиб при плъховете се увеличава с дозата и времето на експозиция. В проучване за токсичността на еторикоксиб 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.

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



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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:

Калциев хидрогенфосфат, безводен
Целулоза, микрокристална
Кроскармелоза натрий
Силициев диоксид, колоиден безводен
Талк
Магнезиев стеарат

Обвивка на таблетката:

Хипромелоза
Хидроксипропулцелулоза
Макрогол 6000
Талк
Титанов диоксид (E171)
Таблетките от 60 mg съдържат също кафяв железен оксид (E172), таблетките от 90 mg съдържат жълт железен оксид (E172) и таблетките от 120 mg съдържат червен железен оксид (E172).

6.2 Несъвместимости

Не са известни.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Долоксиб 30 mg филмирани таблетки

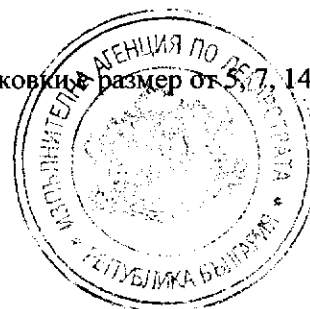
Ламинирани блистери OPA-ALU-PVC и алуминиево фолио за опаковки с размер от 7, 20, 28, 50, 98 и 100 филмирани таблетки.

Долоксиб 60, 90 mg филмирани таблетки

Ламинирани блистери OPA-ALU-PVC и алуминиево фолио за опаковки с размер от 7, 14, 20, 28, 50 и 100 филмирани таблетки.

Долоксиб 120 mg филмирани таблетки

Ламинирани блистери OPA-ALU-PVC и алуминиево фолио за опаковки с размер от 5, 7, 14, 20, 28, 50 и 100 филмирани 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

ZENTIVA k.s.
U kabelovny 130
Dolní Měcholupy,
102 37 Prague 10,
Чешка Република

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Долоксиб 30 mg, Рег. №: 20160194
Долоксиб 60 mg, Рег. №: 20160195
Долоксиб 90 mg, Рег. №: 20160196
Долоксиб 120 mg, Рег. №: 20160197

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

Дата на първо разрешаване: 22.06.2016
Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

18.08.2020

