КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ротикокс 30 mg филмирани таблетки
Ротикокс 60 mg филмирани таблетки
Ротикокс 90 mg филмирани таблетки
Ротикокс 120 mg филмирани таблетки

Roticox 30 mg film-coated tablets
Roticox 60 mg film-coated tablets
Roticox 90 mg film-coated tablets
Roticox 120 mg film-coated tablets

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 (таблетка)
Ротикокс 30 mg филмирани таблетки: бели до почти бели, кръгли (диаметър: 6 mm), леко двойноизпъкнали, филмирани таблетки със скосени ръбове.
Ротикокс 60 mg филмирани таблетки: бледо кафеникаво-жълти, кръгли (диаметър: 8 mm), двойноизпъкнали, филмирани таблетки със скосени ръбове, с релефно обозначение “60” от едната страна на таблетката.
Ротикокс 90 mg филмирани таблетки: розови, кръгли (диаметър: 9 mm), двойноизпъкнали, филмирани таблетки със скосени ръбове, с релефно обозначение “90” от едната страна на таблетката.
Ротикокс 120 mg филмирани таблетки: кафяво-червени, кръгли (диаметър: 10 mm), леко двойноизпъкнали, филмирани таблетки със скосени ръбове, с делителна черта от едната страна на таблетката. Делителната черта не е предназначена за счупване на таблетката.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ротикокс е показан при възрастни и юноши на 16 години и по-възрастни за симптоматично облекчение на остеоартрит (ОА), ревматоиден артрит (РА), анкилозиращ спондилит и на болката и възпалителната симптоматика при остър подагрозен артрит.

Ротикокс е показан при възрастни и юноши на 16 години и по-възрастни за краткосрочно лечение на умерена болка, свързана с дентална операция.

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Тъй като сърдечно-съдовите рискове при еторикоксиб могат да се увеличат с дозата и продължителността на приложение, следва да се използва за максимално кратък период и в

най-ниската ефективна доза. Периодично следва да се прави преоценка на пациента за симптоматично облекчение и отговор на лечението, особено при пациенти с остеоартрит (виж точки 4.3, 4.4, 4.8 и 5.1.

Остеоартрит
Препоръчителната доза е 30 mg веднъж дневно. При някои пациенти с недостатъчно облекчение на симптомите, повишаване на дозата на 60 mg един път дневно може да повиши ефикасността. При липса на терапевтичнно полза следва да се обмислят други терапевтични възможности.

Ревматоиден артрит

Препоръчителната доза е 60 mg веднъж на ден. При някои пациенти с недостатъчно облекчение на симптомите, повишаването на дозата на 90 mg веднъж дневно може да повиши ефикасността. След като пациентът е клинично стабилизиран, може да е подходящо понижаване на дозата до 60 mg веднъж дневно. При отсъствие на засилен терапевтичен ефект, трябва да се обсъдят други терапевтични възможности.

Анкилозиращ спондилит
Препоръчителната доза е 60 mg веднъж на ден. При някои пациенти с недостатъчно облекчение на симптомите, повишаването на дозата на 90 mg веднъж дневно може да повиши ефикасността. След като пациентът е клинично стабилизиран, може да е подходящо понижаване на дозата до 60 mg веднъж дневно. При отсъствие на засилен терапевтичен ефект, трябва да се обсъдят други терапевтични възможности.

Лечение на остра болка
За лечение на остра болка, еторикоксиб трябва да се приема само по време на острия симптоматичен период.

- *Остър подагрозен артрит*
  Препоръчителната доза е 120 mg веднъж дневно. По време на клинични изпитвания за лечение на остър подагрозен артрит еторикоксиб е даван в продължение на 8 дни.

- *Постоперативна болка след дентална операция*
  Препоръчителната доза е 90 mg веднъж дневно, ограничено максимум до 3 дни. Някои пациенти може да се нуждаят от друга постоперативна аналгезия в допълнение към Ротикокс по време на тридневния период на лечение.

Дози, надхвърлящи препоръчителните за отделните индикации или не са показали допълнителна ефикасност, или не са били проучвани. Затова:
Дозата за ОА не трябва да надвишава 60 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 граничава максимум до 8 дни.
Дозата за постоперативна остра болка след дентална операция не трябва да надвишава 90 mg дневно, ограничено максимум до 3 дни.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст
Не се налага коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст. Както при други лекарства, приложението при пациенти в старческа възраст следва да става внимателно (виж точка 4.4).

Пациенти с чернодробно увреждане

Независимо от индикацията при пациентите с лека степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh индекс 5-6) дозата от 60 mg веднъж на ден не трябва да се надвишава. При пациентите с умерена степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh индекс 7-9), независимо от индикацията, дозата от 30 mg веднъж дневно не трябва да се превишава.

Клиничният опит е ограничен, особено при пациенти 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 употребата при такива пациенти е противопоказана (виж точки 4.3, 4.4. и 5.2).

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

Педиатрична популация
Еторикоксиб е противопоказан за употреба при деца и юноши под 16 годишна възраст (виж точка 4.3).

Начин на приложение
Ротикокс се прилага перорално и може да бъде приеман с или без храна. Ефектът на лекарствения продукт може да настъпи по-бързо, когато Ротикокс се приема на гладно. Това трябва да се има предвид, когато е необходимо да се постигне бързо облекчаване на симптоматиката.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- Активна пептична язва или кървене от стомашно-чревния (СЧ) тракт.
- Пациенти, които след прием на ацетилсалицилова киселина или НСПВС, включително COX-2 (циклооксигеназа-2) инхибитори, проявяват бронхоспазъм, остър ринит, назални полипи, ангионевротичен едем, уртикария или алергични реакции.
- Бременност и кърмене (виж точки 4.6 и 5.3).
- Тежка чернодробна недостатъчност (серумен албумин <25 g/1 или Child-Pugh индекс ≥10).
- Бъбречен креатининов клирънс <30 ml/min.
- Деца и юноши под 16-годишна възраст.
- Възпалителни заболявания на червата.
- Застойна сърдечна недостатъчност (NYHA II-IV).
- Пациенти с хипертония, чието кръвно налягане е трайно увеличено над 140/90 mmHg и не е адекватно контролирано.
- Установена исхемична болест на сърцето, заболявания на периферните артериални съдове и/или мозъчно-съдово заболяване.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Гастроинтестинални ефекти

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

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

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

Сърдечно-съдови ефекти

Клинични проучвания предполагат, че лекарственият клас на селективните COX-2 инхибитори може да бъде свързан с риск от тромботични инциденти (особено инфаркт на миокарда (МИ) и инсулт), в сравнение с плацебо и някои НСПВС. Тъй като сърдечно-съдовите рискове на еторикоксиб могат да нараснат с увеличаване на дозата и продължителността на прилагане, те трябва да се използват в най-ниските ефективни дози за най-кратък период от време. Необходимостта на пациента от симптоматично облекчаване и отговор спрямо терапията трябва да бъде периодично оценявана, особено при пациенти с остеоартрит (виж точки 4.2, 4.3, 4.8 и 5.1).

Пациентите със значителни рискови фактори за сърдечно-съдови инциденти (например хипертония, хиперлипидемия, диабет, тютюнопушене) трябва да бъдат лекувани с еторикоксиб след внимателно обмисляне (виж точка 5.1).

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

Ефекти върху бъбреците

Бъбречните простагландини могат да играят компенсаторна роля в поддържането на бъбречната перфузия. Затова при наличието на компрометирана бъбречна перфузия, прилагането на еторикоксиб може да предизвика редукция на производството на простагландини, и вторично редуциране на бъбречния кръвоток и увреждане на бъбречната функция. Пациентите, с най-висок риск в това отношение, са тези, които имат предхождащо значимо увреждане на бъбречната функция, некомпенсирана сърдечна недостатъчност или цироза. При такива пациенти следва да се има предвид мониториране на бъбречната функция.

Задръжка на течности, оток и хипертония

Както и с други лекарствени продукти, за които е известно, че инхибират простагландиновата синтеза, са били наблюдавани задръжка на течности, оток и хипертония при пациенти, приемащи еторикоксиб. Всички нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), включително еторикоксиб, могат да се свържат с новопоявила се или рекурентна застойна сърдечна недостатъчност. За информация относно определяния от дозата отговор при еторикоксиб, вижте точка 5.1. Внимателно трябва да се подхожда към пациентите с анамнеза за сърдечна недостатъчност, левокамерна дисфункция или хипертония и при пациенти 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 еторикоксиб.

Еторикоксиб 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 хипертонията трябва да бъде контролирана преди лечението с еторикоксиб (виж точка 4.3) и трябва да се обърне специално внимание на проследяване на кръвното налягане по време на лечението с еторикоксиб. Кръвното налягане следва да бъде контролирано до две седмици от

започване на лечението и периодично след това. Ако кръвното налягане значително се повиши трябва да се помисли за алтернативно лечение.

Ефекти върху черния дроб

Повишаване на аланин аминотрансферазата (ALT) и/или аспартат аминотрансферазата (AST) (приблизително три или повече пъти над горната нормална граница) е било наблюдавано при приблизително 1% от пациентите в клиничните проучвания, които са лекувани с еторикоксиб 30, 60 и 90 mg дневно.

Пациентите със симптоми и/или признаци, предполагащи чернодробна дисфункция или налице патологичен тест за оценка на чернодробната функция, следва да бъдат мониторирани. Ако се наблюдават признаци на чернодробна недостатъчност или персистират абнормни резултати от чернодробните тестове (три пъти над нормалната горна граница на нормата) еторикоксиб 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 обмисли прекъсване на терапията с еторикоксиб. Трябва да се осъществява адекватно медицинско наблюдение по време на провеждането на лечение с еторикоксиб на пациенти в старческа възраст и такива с налична бъбречна, чернодробна или сърдечна дисфункция.

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

Сериозни кожни реакции, някои от тях фатални, като ексфолиативен дерматит, синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза, са били докладвани много рядко във връзка с използването на НСПВС и някои селективни COX-2 инхибитори през пост-маркетинговото наблюдение (виж точка 4.8). Пациентите са изложени на най-голям риск за появата на такива реакции в началото на терапията, като първата реакция се появява в повечето случаи през първия месец от лечението. Сериозни реакции на свръхчувствителност (като анафилаксия и ангиоедем) са били съобщавани при пациенти, приемащи еторикоксиб (виж 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. Еторикоксиб трябва да бъде прекратен при първата проява на кожен обрив, лезии на лигавицата или други симптоми на свръхчувствителност.

Еторикоксиб може да замаскира фебрилитет и други признаци на възпалението.

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

Употребата на еторикоксиб, подобно на други лекарствени продукти, за които е известно, че потискат циклооксигеназната/простагландиновата синтеза, не се препоръчва при жени, които се опитват да забременеят (виж точки 4.6, 5.1 и 5.3).

Натрий
Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакодинамични взаимодействия

Перорални антикоагуланти: При пациенти, стабилизирани на продължително лечение с варфарин, прилагането на еторикоксиб 120 mg дневно е свързано с приблизително 13 % увеличение на INR (International Normalized Ratio - международно нормализирано отношение) на протромбиновото време. Затова пациенти, които се лекуват с перорални антикоагуланти, трябва внимателно да бъдат мониторирани по отношение на INR на протромбиновото време, особено в първите няколко дни, когато лечението с еторикоксиб започва или се променя дозата на лекарството (виж точка 4.4).

Диуретици, АНА и АСЕ инхибитори: НСПВС може да редуцират ефекта на диуретиците и другите антихипертензивни лекарства. При някои пациенти с увредена бъбречна функция (напр. дехидратирани пациенти или пациенти в старческа възраст с увредена бъбречна функция), едновременното използване на АСЕ-инхибитори или ангиотензин II блокери и средства, които инхибират циклооксигеназата може да предизвика допълнително увреждане на бъбречната функция, включително развитие на остра бъбречна недостатъчност обикновено е обратимо. Тези взаимодействия трябва да се имат предвид при пациенти, които приемат едновременно еторикоксиб и АСЕ инхибитори или ангиотензин II антагонист. Затова тази комбинация трябва да се прилага внимателно, особено при пациенти в старческа възраст. Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани и трябва да се обсъди мониториране на бъбречната функция след започване на комбинираната терапия и периодично след това.

Ацетилсалициова киселина: При проучване на здрави доброволци при равновесно състояние (steady state), еторикоксиб 120 mg веднъж на ден не е повлиял антиагрегантната активност на ацетилсалициловата киселина (доза 81 mg веднъж на ден). Еторикоксиб може да се използва едновременно с ацетилсалицилова киселина в дози, използвани за сърдечно-съдова профилактика (ниска доза на ацетилсалицилова киселина). Все пак, едновременното прилагане на ниска доза ацетилсалицилова киселина с еторикоксиб може да увеличи честотата на СЧ улцерации и други усложнения в сравнение със случаите, когато еторикоксиб се използва самостоятелно. Не се препоръчва едновременното прилагане на еторикоксиб с по-високи от посочените за профилактика на сърдечно-съдови инциденти дози ацетилсалицилова киселина, както и с други НСПВС (виж точки 5.1 и 4.4).

Циклоспорин и такролимус: Въпреки, че това взаимодействие с еторикоксиб не е проучвано, едновременното прилагане на циклоспорин или такролимус с НСПВС може да увеличи нефротоксичния ефект на циклоспорин или такролимус. Бъбречната функция следва да бъде мониторирана, когато се прилага еторикоксиб в комбинация с някои от тези лекарства.

Фармакокинетични взаимодействия

Ефект на еторикоксиб 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 комбинация, както и при спирането на НСПВС.

Метотрексат: Две проучвания са провеждани за изследване на ефекта на еторикоксиб в доза 60, 90 или 120 mg, прилагани един път на ден в продължение на седем дни при пациенти, получаващи метотрексат в доза от 7,5 до 20 mg веднъж седмично за лечение на ревматоиден артрит. Еторикоксиб при доза от 60 и 90 mg не е оказал ефект върху плазмената концентрация на метотрексат или бъбречния му клирънс. В едно проучване, еторикоксиб 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 адекватно мониториране за токсични ефекти на метотрексат, когато той се прилага в комбинация с еторикоксиб.

Перорални контрацептиви: Прилагането на 60 mg еторикоксиб едновременно с перорални контрацептиви, съдържащи 35 микрограма етинилестрадиол (ЕЕ) и 0,5 до 1 mg норетиндрон в продължение на 21 дни, е увеличило площта под кривата при стационарно състояние AUC0-24часа за ЕЕ с 37 %. Еторикоксиб 120 mg даван със същия перорален контрацептив, едновременно или с интервал от 12 часа, е увеличило площта под кривата при стационарно състояние AUC0-24часа за ЕЕ от 50 до 60 %. Това увеличение на концентрацията на ЕЕ следва да се има предвид, когато се избира перорален контрацептив, който да се използва по време на прилагането на еторикоксиб. Увеличената експозиция на ЕЕ може да повиши честотата на нежеланите реакции, свързани с пероралните контрацептиви (напр. прояви на венозни тромбо-емболични събития при рискови жени).

Хормонозаместителна терапия (ХЗТ): Прилагането на еторикоксиб 120 mg с хормонозаместителна терапия, съставена от конюгирани естрогени (0,625 mg ПРЕМАРИН) в продължение на 28 дни, е увеличило средната площ под кривата AUC0-24часа при неконюгирания естрон (41 %), еквилин (76 %) и 17-β естрадиол (22 %). Ефектът на препоръчителните хронични дози еторикоксиб (30, 60 и 90 mg) не е бил проучван. Ефектите на еторикоксиб 120 mg върху експозицията (AUC0-24часа) с тези естрогенни компоненти на ПРЕМАРИН са били по-малко от половината, в сравнение с тези при самостоятелното прилагане на ПРЕМАРИН и увеличаване на дозата му от 0,625 mg на 1,25 mg. Клиничното значение на тези увеличения не е известно и по-високи дози на ПРЕМАРИН не са били проучвани в комбинация с еторикоксиб. Тези повишения на естрогенната концентрация трябва да се имат предвид при избора на хормонална терапия след менопаузата, при прилагане заедно с еторикоксиб, 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, еторикоксиб не е оказал клинично значимо въздействие върху фармакокинетиката на преднизон/преднизолон.

Дигоксин: еторикоксиб в доза 120 mg веднъж на ден в продължение на 10 дни при здрави доброволци не е променил площта под кривата при стационарно състояние AUC0-24часа или бъбречното елиминиране на дигоксин. Наблюдавано е увеличение на C_{max} на дигоксин (приблизително 33 %). Това увеличение не е от съществено значение за повечето пациенти. Все пак пациентите, които са с повишен риск за дигоксинова интоксикация, трябва да бъдат мониторирани за това, когато двете лекарства, еторикоксиб и дигоксин, се прилагат едновременно.

Ефект на еторикоксиб върху лекарствата, които се метаболизират чрез сулфотрансферази
Еторикоксиб е инхибитор на сулфотрансферазата в човешкия организъм, по-специално SULTIE1 и е установено, че води до повишаване на серумната концентрация на етинилестрадиол. Доколкото познанието за ефектите върху множеството сулфотранферази 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. перорални 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 чернодробния 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* проучвания показват, че

CYP2D6, CYP2C9, CYP \ A2 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 приложение на перорален вориконазол или на миконазол перорален гел (мощни инхибитори на CYP3A4) с еторикоксиб причиняват леко повишаване на експозицията на еторикоксиб, без това да се счита за клинично значимо въз основа на публикуваните данни.

Рифампицин: Едновременното приложение на еторикоксиб с рифампицин, мощен индуктор на CYP ензимите, води до 65% намаляване на плазмените концентрации на еторикоксиб. Това взаимодействие може да доведе до повторна поява на симптомите, когато еторикоксиб се прилага едновременно с рифампицин. Въпреки, че тази информация може да изиска увеличаване на дозата, дози на еторикоксиб, по-големи от тези, посочени за всяка индикация, не са проучвани в комбинация с рифампицин и следователно не се препоръчват (виж точка 4.2).

Антиациди: Антиацидите не влияят върху фармакокинетиката на еторикоксиб в клинично значима степен.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма клинични данни за влияние на еторикоксиб върху протичането на бременността. Проучванията при животни са установили репродуктивна токсичността (виж точка 5.3). Потенциалният риск при бременни жени не е известен. Еторикоксиб, както другите лекарствени продукти, инхибиращи синтезата на простагландините, може да предизвика маточна слабост и преждевременно затваряне на дуктус артериозуз в последния триместър. Еторикоксиб е противопоказан за прилагане по време на бременност (виж точка 4.3). Ако една жена забременее по време на лечението с еторикоксиб, той трябва да бъде спрян.

Кърмене

Не е известно дали еторикоксиб се екскретира в човешката кърма. Еторикоксиб се отделя в кърмата на плъхове. Жените, които използват еторикоксиб, не трябва да кърмят (виж точки 4.3 и 5.3).

Фертилитет

Употребата на еторикоксиб, както и на всяко друго вещество, за което е известно, че инхибира COX-2, не се препоръчва при жени, опитващи се да забременеят.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациентите, които чувстват замайване, световъртеж или сънливост при употреба на еторикоксиб, трябва да избягват да шофират или да работят с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

В клинични проучвания, безопасността от прилагането на еторикоксиб е била оценена при

7 152 души, включително 4 614 пациенти с ОА, РА, хронична болка в кръста или анкилозиращ спондилит (приблизително 600 пациенти с ОА или РА са били лекувани в продължение на една година и 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 веднъж дневно, 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 ОА, РА и хронична болка в кръста.

При програма за проследяване на сърдечно-съдовата безопасност с обобщени данни от три клинични изпитвания спрямо активен компонент, 17 412 пациенти с ОА или РА са били 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.

Профилът на нежелани лекарствени реакции при клинични проучвания за остра постоперативна дентална болка след операция, включващи 614 пациенти, лекувани с еторикоксиб (90 mg или 120 mg), като цяло е подобен на този, съобщен при комбинираните изследвания за ОА, РА и хронична болка в долната част на гърба.

Табличен списък на нежеланите реакции

По време на клиничните изпитвания са установени следните нежелани 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 до препоръчителната доза за срок на лечение до 12 седмици, в проучванията по програмата MEDAL за срок на лечение до 3½ години, в краткосрочни проучвания за срок на лечение до 7 дни за остра болка или в периода след пускане на пазара (виж Таблица 1):

Таблица 1:

Системо-органен клас	**Нежелани реакции**	**Категория честота ***
Инфекции и инфестации	алвеоларен остеит	Чести
	гастроентерит, инфекции на горните дихателни пътища, уринарни инфекции	Нечести
Нарушения на кръвта и лимфната система	анемия (предимно свързана със стомашно-чревно кървене), левкопения, тромбоцитопения	Нечести
Нарушения на имунната система	свръхчувствителност ‡ ß	Нечести
	ангиоедем/анафилактични /анафилактоидни реакции, включително шок‡	Редки
Нарушения на метаболизма и храненето	едем/задръжка на течности	Чести
	увеличение или намаление на апетита, увеличение на теглото	Нечести
Психични нарушения	тревожност, депресия, намалена възможност за умствена работа, халюцинации‡	Нечести

	обърканост‡, безпокойство‡	Редки
Нарушения на нервната система	замаяност, главоболие	Чести
	дисгеузия, безсъние, парестезия/хипестезия, сънливост	Нечести
Нарушения на очите	замъглено зрение, конюнктивит	Нечести
Нарушения на ухото и лабиринта	шум в ушите, световъртеж	Нечести
Сърдечни нарушения	палпитации, аритмия ‡	Чести
	предсърдно мъждене, тахикардия ‡, застойна сърдечна недостатъчност неспецифични промени в ЕКГ, стенокардия, стенокардия‡, миокарден инфаркт§	Нечести
Съдови нарушения	хипертония	Чести
	зачервяване, мозъчно-съдови инциденти §, преходна исхемична атака, хипертензивна криза‡, васкулит‡	Нечести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	бронхоспазъм‡	Чести
	кашлица, диспнея, епистаксис	Нечести
Стомашно-чревни нарушения	коремна болка	Много чести
	запек, флатуленция, гастрит, киселини/рефлукс, диария, диспепсия/епигастрален дискомфорт, гадене, повръщане, езофагит, язви в устата	Чести
	подуване на корема, промени в перисталтиката, сухота в устата, гастродуоденална язва, пептични язви, включващи перфорации и кървене от СЧ тракт, синдром на раздразненото черво, панкреатит‡	Нечести
Хепатобилиарни нарушения	увеличение на ALT, увеличение на AST	Чести
	хепатит‡	Редки
	чернодробна недостатъчност‡, жълтеница‡	Редки†
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	екхимози	Чести
	оток на лицето, сърбеж, обрив, еритема ‡, уртикария ‡	Нечести
	синдром на Stevens-Johnson‡, токсична епидермална некролиза‡, непрогресиращ лекарствен обрив‡	Редки†
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	мускулни крампи/спазми, болка/ригидност на мускулатурата	Нечести
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	протеинурия, повишение на серумния креатинин, бъбречно нарушение/недостатъчност *(виж точка 4.4)	Нечести

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	астения/умора, грипоподобно състояние	Чести
	гръдна болка	Нечести
Изследвания	увеличение на уреята в кръвта, увеличение на креатинфосфокиназа, хиперкалиемия, увеличение на пикочната киселина	Нечести
	понижаване нивата на натрий в кръвта	Редки

***** Категория честота: дефинирана за всеки термин на нежелана реакция по честотата, съобщена 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 <1/1 000), много редки (< 1/10 000).

‡ Тази нежелана реакция е идентифицирана през постмаркетинговото наблюдение. Честотата на нейното съобщаване е оценена на базата на най-високата честота, наблюдавана в данните от клинични изпитвания, обобщени по индикация и одобрена доза.

† Категорията честота „Редки" е определена според ръководството за Кратка характеристика на продукта (КХП) (рев. 2, септември 2009) на база на горна граница на 95% доверителен интервал за 0 събития, даден на броя на субектите, лекувани с еторикоксиб, в анализа на данните от фаза III, обобщени по доза и индикация (n=15 470).

ß Свръхчувствителност включва термините „алергия", „лекарствена алергия“,“свръхчувствителност към лекарството“, свръхчувствителност", „неуточнена свръхчувствителност", „реакция на свръхчувствителност" и „неспецифична алергия".

§ ˢНа база на анализи на дългосрочни клинични изпитвания с плацебо и активна контрола, селективните COX-2 инхибитори са свързвани с повишен риск от сериозни тромботични артериални събития, включително миокарден инфаркт и инсулт. Повишаването на абсолютния риск за такива събития е малко вероятно да надвиши 1% за година на базата на съществуващи данни (нечести).

Следните сериозни нежелани лекарствени реакции са били наблюдавани при употребата на НСПВС и поради това не могат да се изключат и за еторикоксиб: нефротоксичност включително интерстициален нефрит и нефротичен синдром.

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.: +359 2 890 3417,
уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми

По време на клинични проучвания еднократното прилагане на доза до 500 mg еторикоксиб и многократно дозиране до 150 mg/ден в продължение на 21 дни не са довели до сигнификантна токсичност. Има съобщения за остро предозиране с еторикоксиб, макар че в повечето случаи не се съобщава за нежелани реакции. Най-често наблюдаваните нежелани реакции съответстват на профила на безопасност на еторикоксиб (напр. стомашно-чревни събития, кардиоренални събития).

Подход при предозиране

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

Еторикоксиб не се отстранява чрез хемодиализа; не се знае дали еторикоксиб може да бъде отстранен чрез перитонеална диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: противовъзпалителни и противоревматични продукти, нестероидни средства, коксиби, АТС код: M01AH05

Механизъм на действие

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

По време на клиничните фармакологични проучвания, еторикоксиб е довел до дозо-зависимо инхибиране на COX-2, без да се инхибира в дози до 150 mg дневно. Еторикоксиб не е инхибирал синтезата на простагландини в лигавица и не е повлиял функцията на тромбоцитите.

Циклооксигеназата е отговорна за синтеза на простагландини. Две изо форми COX-1 и COX-2 са идентифицирани. COX-2 е изоформата на ензима, която е показала, че се индуцира от провъзпалителни стимули и се счита, че е основно отговорна за синтеза на простаноидните медиатори на болката, възпалението и температурата. COX-2 също така участва в овулацията, закрепянето и затварянето на дуктус артериозус, регулацията на бъбречната функция и функциите на централната нервна система (появата на температура, усещането за болка и когнитивната функция). Може също така да играе роля в процеса на заздравяване на язва. COX-2 е идентифициран 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 в доза 60 mg един път дневно значително облекчава болката и повишава 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 демонстрира значително по-изразено подобрение от 30 mg по отношение на всички 3 първични крайни точки за период на лечение от 6 седмици. Дозата от 30 mg не е била проучвана при остеоартрит на ръцете.

При пациентите с ревматоиден артрит (РА), и двете дозировки, еторикоксиб 60 mg и 90 mg един път дневно осигурява значително подобрение по отношение на болка, възпаление и подвижност. При клиничните изследвания, оценяващи 60 mg и 90 mg дози, тези благоприятни ефекти се запазват за целия 12-седмичен период на лечение.
В изследване, в което веднъж дневно приложение на 60 mg се сравнява с това на 90 mg, двете дози са по-ефективни в сравнение с плацебо. Дозата от 90 mg превъзхожда доза от 60 mg от гледна точка на цялостната оценка на болката (събрана с помощта на визуална аналогова скала от 0 до 100 mm) на пациента, със средно подобрение от 2,71 mm (95% CI: -4.98 mm, -0.45 mm).

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

При пациенти с анкилозиращ спондилит, еторикоксиб 90 mg един път дневно осигурява значително подобрение по отношение на болка в гръбнака, възпаление, скованост и функции. Клиничната полза 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 проучване, при което дозата от 60 mg се сравнява с доза 90 mg, двете дози еторикоксиб показаха подобна ефикасност като тази на 1 000 mg дневно напроксен. При пациенти, които са имали недостатъчен отговор от дневна доза от 60 mg еторикоксиб в рамките на 6 седмици, увеличаване на дневната доза до 90 mg подобри резултата по отношение на интензитета на болката в гърба (получена с помощта на визуална аналогова скала от 0 до 100 mm) със средно – 2,70 mm (95% CI: -4,88 mm, 0,52 mm), в сравнение с по-нататъшно лечение с доза от 60 mg.

При клинични проучвания, оценяващи постоперативна дентална болка, еторикоксиб 90 mg е прилаган веднъж дневно за период до три дни. В подгрупата на пациенти с умерена болка в началото, еторикоксиб 90 mg показва сходен аналгетичен ефект с този на ибупрофен 600 mg (16,11 срещу 16,39; P=0,722), и по-силен от този на парацетамол/кодеин 600 mg/60 mg (11,00; P<0,001) и плацебо (6,84; P<0,001), измерено като общо облекчение на болката за първите 6 часа (TOPAR6). Частта пациенти, съобщили за употребата на допълнително лекарство по време на първите 24 часа от дозирането, са 40,8 % за еторикоксиб 90 mg, 25,5 % за ибупрофен 600 mg Q6h и 46,7 % за парацетамол/кодеин 600 mg/60 mg Q6h в сравнение със 76,2 % за плацебо. В това проучване медианата на началото на действието (осезаемо облекчаване на болката) на 90 mg еторикоксиб е била 28 минути след приложението 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 сърдечно-съдовата (СС) безопасност, от обобщени данни от три рандомизирани, двойно-слепи, с активна сравнителна група контролирани изпитвания, проучването MEDAL, EDGE II и EDGE.

Проучването MEDAL е проучване с крайна точка, определена от СС резултати, с включени 17 804 пациенти с ОА и 5 700 с РА, лекувани с еторикоксиб 60 (ОА) или 90 mg (ОА и РА) или диклофенак 150 mg дневно за период средно от 20,3 месеца (максимум 42,3 месеца, средно 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 срещу диклофенак. Проучването EDGE включва 7 111 пациенти с ОА, лекувани с доза еторикоксиб от 90 mg дневно (1,5 пъти дозата препоръчителна за ОА) или диклофенак 150 mg дневно за период средно 9,1 месеца (максимум 16,6 месеца, средно 11,4 месеца). Проучването EDGE II включва 4 086 пациенти с РА, лекувани с еторикоксиб 90 mg дневно или диклофенак 150 mg дневно за период средно 19,2 месеца (максимум 33,1 месеца, средно 24 месеца).

В обобщената програма MEDAL 34 701 пациенти с ОА или РА са лекувани за период средно 17,9 месеца (максимум 42,3 месеца, медиана 16,3 месеца) като приблизително 12 800 пациенти провеждат лечение по-продължително от 24 месеца. Пациентите, участващи в Програмата имат като изходно състояние различни сърдечно-съдови и стомашно-чревни рискови фактори. Пациентите с анамнеза за неотдавнашен инфаркт на миокарда, байпас на коронарна артерия с

присадка или перкутанна коронарна интервенция в предходните 6 месеца са изключени. В проучванията е разрешено използването на гастропротективни средства и ниска доза аспирин.

Обща безопасност:
Няма значителни разлики между еторикоксиб и диклофенак в честотата на сърдечно-съдовите тромботични събития. Кардио-ренални нежелани реакции се наблюдават по-често при еторикоксиб, отколкото при диклофенак и тези ефекти са дозозависими (вижте специфичните резултати по-долу). Стомашно-чревни 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 безопасността:
Честотата на потвърдените тромботични сърдечно-съдови сериозни нежелани реакции (включващи сърдечни, мозъчно-съдови и периферно-съдови събития) е сравнима за еторикоксиб и диклофенак, като резултатите са обобщени в таблицата по-долу. Няма статистически значими разлики в честотата на тромботичните събития между еторикоксиб и диклофенак при всички анализирани подгрупи, включително различни категории пациенти в цялата гама на изходния сърдечно-съдов риск. Когато се разглеждат поотделно, относителният риск за потвърдени тромботични сърдечно-съдови сериозни нежелани реакции при еторикоксиб 60 mg или 90 mg в сравнение с диклофенак 150 mg е бил сходен.

Таблица 2: Честота на потвърдени тромботични СС събитияи (обобщена програма MEDAL)			
	Еторикоксиб (N=16819) 25 836 пациент-години	**Диклофенак (N=16483) 24 766 пациент-години**	**Сравнение между лечения**
	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 лечение	1,25 (1,14, 1,36)	1,19 (1,08, 1,30)	1,05 (0,93, 1,19)
Потвърдени сърдечни събития			
По протокол	0,71 (0,61, 0,82)	0,78 (0,68, 0,90)	0,90 (0,74, 1,10)
Намерение за лечение	0,69 (0,61, 0,78)	0,70 (0,62, 0,79)	0,99 (0,84, 1,17)
Потвърдени мозъчно-съдови събития			
По протокол	0,34 (0,28, 0,42)	0,32 (0,25, 0,40)	1,08 (0,80, 1,46)
Намерение за лечение	0,33 (0,28, 0,39)	0,29 (0,24, 0,35)	1,12 (0,87, 1,44)
Потвърдени периферни съдови събития			
По протокол	0,20 (0,15, 0,27)	0,22 (0,17, 0,29)	0,92 (0,63, 1,35)
Намерение за лечение	0,24 (0,20, 0,30)	0,23 (0,18, 0,28)	1,08 (0,81, 1,44)

†События за 100 пациентогодини; CI=доверителен интервал
N=общ брой пациенти, включени в популацията по протокол.
По протокол: всички прояви при лечението по време на проучваното или до 14 дни след прекратяването му (изключени: пациенти, приели < 75% от изпитваното лечение или приемали невключено в проучването НСПВС >10% от времето).

Намерение за лечение: всички потвърдени прояви до края на изпитването (включително пациенти, потенциално изложени на невключени в проучването интервенции след преустановяване на изпитваното лечение). Общ брой рандомизирани пациенти, n= 17412 на еторикоксиб и 17 289 на диклофенак.

СС смъртност, както и общата смъртност, са сходни при лекуваните групи с еторикоксиб и диклофенак.

Кардиоренални прояви:
Приблизително 50 % от пациентите, включени в проучването MEDAL, са с анамнеза за изходна хипертония. В това проучване честотата на прекратяване на участието, поради свързани с хипертония нежелани реакции, е статистически значимо по-висока за еторикоксиб в сравнение с диклофенак. Честотата на застойната сърдечна недостатъчност като нежелана реакция (прекратявания и сериозни реакции) 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 (събития, 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 дозозависим. Честотата на прекратяванията поради свързани с оток нежелани реакции е по-висока при еторикоксиб, отколкото при диклофенак 150 mg и този ефект е дозозависим (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 отделните проучвания от програмата MEDAL за еторикоксиб (60 mg или 90 mg), абсолютната честота на прекратяванията в която и да е от групите е до 2,6 % за хипертония, до 1,9 % за оток и до 1,1 % за застойна сърдечна недостатъчност, като по-висока честота на прекратявания има при еторикоксиб 90 mg, отколкото при еторикоксиб 60 mg..

Програма MEDAL - резултати за стомашно-чревна поносимост:
Значително по-ниска честота на прекратяване на лечението поради каквато и да е клинична (напр. диспепсия, коремна болка, язва) СЧ нежелана реакция се наблюдава с еторикоксиб в сравнение с диклофенак във всяко от трите проучвания от програмата MEDAL. Честотата на прекратяване поради нежелано клинично СЧ събитие на сто пациентогодини за периода на проучване е както следва: 3,23 за еторикоксиб и 4,96 за диклофенак в изследването MEDAL; 9,12 за еторикоксиб и 12,28 за диклофенак в проучването EDGE и 3,71 с еторикоксиб и 4,81с диклофенак в проучването EDGE II.

Програма MEDAL - резултати за стомашно-чревна безопасност:
Общите горни СЧ събития се определят като перфорации, язви и кървене. Подгрупата общи горни СЧ събития, определени като усложнени, включва перфорации, обструкции и усложнено кървене; подгрупата общи горни СЧ събития, определени като неусложнени, включва неусложнено кървене и неусложнени язви. Значително по-ниска честота на общи горни СЧ събития 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 неусложнени 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, приемащи едновременно ниска доза аспирин (приблизително 33 % от пациентите).
Честотата за сто пациентогодини на потвърдени усложнени и неусложнени клинични прояви от горния СЧ тракт (перфорации, язви и кървене (PUB)) е 0,67 (95 % C1 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 събития при пациенти в старческа възраст като най-голяма редукция 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] събития за сто пациентогодини съответно за еторикоксиб и диклофенак.

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

Програма MEDAL - резултати за чернодробна безопасност:
Еторикоксиб се свързва със статистически значимо 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 свързани с черния дроб нежелани реакции. Честотата за сто пациентогодини 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 3 100 пациенти са лекувани с еторикоксиб ≥60 mg дневно за 12 или повече седмици. Не се наблюдава видима разлика в честотата на потвърдените сериозни тромботични сърдечно-съдови събития между пациентите, получаващи еторикоксиб ≥60 mg, плацебо или ненапроксенови НСПВС. В същото време, честотата на тези събития 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 потискащи НСПВС и селективни COX-2 инхибитори може да е от клинично значение при пациенти, рискови за тромбоемболични събития. Селективните COX-2 инхибитори намаляват формирането на системен (и поради това възможно ендотелен) простациклин, без да засягат тромбоксана на тромбоцитите. Клиничното значение на тези наблюдения не е установено.

Допълнителни данни за стомашно-чревна безопасност

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

Проучване на бъбречната функция при пациенти в старческа възраст

Рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано, паралелно-групово проучване са оценявани ефектите от 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 другите параметри на бъбречната функция при субекти от 60 до 85 годишна възраст с 200-mEq/дневно натриева диета. Еторикоксиб, целекоксиб и напроксенса имали сходни ефекти върху екскрецията на натрий в урината при лечение над 2 седмици. Всички активни сравнителни вещества показват увеличение в сравнение с плацебо по отношение на систоличното кръвно налягане; обаче, еторикоксиб е свързан със статистически значимо увеличение на Ден 14, в сравнение с целекоксиб и напроксен (средна промяна спрямо изходните стойности за систолично кръвно налягане: еторикоксиб- 7,7 mmHg, целекоксиб 2,4 mmHg, напроксен 3,6 mmHg).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Перорално приложен еторикоксиб се абсорбира добре. Абсолютната бионаличност е приблизително 100 %. След дозиране на 120 mg веднъж на ден до постигане на устойчиво равновесно състояние (steady state), пикова плазмена концентрация (геометрична средна C_{max} =

3,6 µg/ml) е наблюдавана приблизително 1 час (T_{max}) след приложението при възрастни пациенти на гладно. Средногеометричната (AUC_{0-24hr}) е 37,8 µg•hr/ml. Фармакокинегиката на еторикоксиб е линейна в рамките на клиничния дозов интервал.

Приемът с храна (богата на мазнини) няма ефект върху 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 счетени за клинично значими. В клиничните изследвания еторикоксиб е бил приеман независимо от приема на храна.

Разпределение

Еторикоксиб се свързва с плазмените протеини в приблизително 92 % при концентрации от 0,05 до 5 µg/ml. Обемът на разпределение в равновесно състояние (V_{dss}) е бил приблизително 120 l при хората.

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

Биотралнсформация

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 проучвани.
Идентифицирани са пет метаболита при човека. Основният метаболитен продукт е 6'-карбокси киселинно производно на еторикоксиб, образувано 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 инхибира COX-1.

Елиминиране

След прилагането на еднократна, маркирана с радиоизотоп доза от 25 mg еторикоксиб интравенозно на здрави лица, 70 % от радиоактивността е била установена в урината и 20% във фекалиите, главно под формата на метаболити. По-малко от 2 % е установен като непроменено лекарство.
Елиминирането на еторикоксиб става предимно чрез метаболизиране последвано от бъбречна екскреция. Устойчиви равновесни концентрации на еторикоксиб се достигат в рамките на седем дни при еднократно прилагане на доза от 120 mg, с акумулиращо ниво от приблизително 2, отговарящо на време на полуживот от приблизително 22 часа. Плазменият клирънс след 25 mg интравенозна доза се очаква да еприблизително 50 ml/минута.

Специални групи

Старческа възраст: Фармакокинетиката при пациенти в старческа възраст (65 годишна възраст и по-възрастни) е близка до тази при младите.

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

Чернодробно увреждане*:* при пациенти 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 AUC в сравнение със здрави лица, на които е даван 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 AUC, близка до тази на здравите лица при дозов режим от 60 mg дневно; еторикоксиб 30 mg веднъж дневно не е проучван в тази популация. Няма клинични и фармакокинетични данни за пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh индекс ≥ 10) (виж точки 4.2 и 4.3).

Бъбречно увреждане: Фармакокинетиката при еднократна доза от 120 mg еторикоксиб, при пациенти с умерена до тежка бъбречна недостатъчност и такива с крайна фаза на бъбречно заболяване на хемодиализа, не се е различавала значимо спрямо тази при здрави лица. Хемодиализата е имала малък принос по отношение на елиминирането (диализен клирънс приблизително 50 ml/min) (виж точки 4.3 и 4.4).

Педиатрични пациенти: Фармакокинетиката на еторикоксиб при педиатрични пациенти (възраст < 12 години) не е изследвана.
При фармакокинетично проучване (n=16), проведено с юноши (възраст от 12 до 17 години) фармакокинетиката при юношите с тегло от 40 до 60 kg при доза на еторикоксиб от 60 mg веднъж на ден и при юношите 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 при педиатрични пациенти не са изследвани (виж точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

В предклиничните проучвания, еторикоксиб не е демонстрирал генотоксичност. Еторикоксиб не е бил канцерогенен при мишки. Плъховете са развили хепатоцелуларен и тиреоиден фоликулоцелуларен аденом при дозировка > 2-пъти дневната доза при хора [90 mg] и системна ежедневна експозиция в продължение на приблизително две години. Хепатоцелуларният и тиреоидният фоликулоцелуларен аденом, наблюдавани при плъховете, са били счетени за резултат на специфичен за плъховете механизъм, свързан с индукция на чернодробните CYP ензими. Не е установено еторикоксиб да предизвиква индукция на чернодробния CYP3A 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, гастроинтестинални улцерации 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 дневната доза за хора [90 mg], основана на системната експозиция). При зайци е наблюдавано повишение на сърдечно-съдовите малформации при нива на експозиция като дневната доза за хората (90 mg). Въпреки това, не са наблюдавани свързани с лечението външни малформации или промени във феталния скелет. При плъховуе и зайци е наблюдавано дозозависимо увеличение на постимплантационна загуба при експозиция, по-голяма или еквивалентна на 1,5 пъти по-голяма от тази експозиция при хората (виж 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 малките е намаляло при захранването с мляко от женски плъхове, които са получавали еторикоксиб по време на лактация.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:
Целулоза, микрокристална
Калциев хидрогенфосфат
Кроскармелоза натрий
Натриев стеарилфумарат
Силициев диоксид, колоиден безводен

Филмово покритие:
Поливинилов алкохол
Титанов диоксид (Е171)
Макрогол 3000
Талк
Ротикокс 60 mg таблетки съдържат жълт железен оксид Е172.
Ротикокс 90 mg и 120 mg таблетки съдържат също червен железен оксид Е172

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия за съхранение

Лекарственият продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Ротикокс 30 mg филмирани таблетки
Блистер (OPA/Al/PVC, Al фолио): 7, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 98 или 100 филмирани таблетки, в кутия.
Ротикокс 60 mg филмирани таблетки
Блистер (OPA/Al/PVC, Al фолио): 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98 или 100 филмирани таблетки, в кутия.
Ротикокс 90 mg филмирани таблетки
Блистер (OPA/Al/PVC, Al фолио): 5, 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98 или 100 филмирани таблетки, в кутия.
Ротикокс 120 mg филмирани таблетки
Блистер (OPA/Al/PVC, Al фолио): 5, 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98 или 100 филмирани таблетки, в кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.
Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. №: 20170066 – Ротикокс 30 mg
Рег. №: 20170067 – Ротикокс 60 mg
Рег. №: 20170068 – Ротикокс 90 mg
Рег. №: 20170069 – Ротикокс 120 mg

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

Дата на първо разрешаване: 14.02.2017
Дата на последно подновяване: 11.02.2022

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

28 Април 2026

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Изпълнителна Агенция по Лекарствата (ИАЛ) http://www.bda.bg.