

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

КОКСИЕНТ 90 mg филмирани таблетки  
COXIENT 90 mg film-coated tablets

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ	
Агенция по лекарствата	
Видове лекарства на продукта - Приложение 1	
№ на продукта	20160336
№ на разрешението	16907 / 15-03-2017

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 90 mg еторикокиб (etoricoxib).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка филмирана таблетка съдържа 1,680 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Бели, кръгли, двойно изпъкнали филмирани таблетки с диаметър 7,5 mm.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

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

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

Решението да се предпише селективен COX-2 инхибитор, трябва да се базира на цялостна преценка за 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 максимално ниска доза и максимално кратък период на приложение. Периодично следва да се прави преценка на нуждите на пациента от симптоматично облекчение, особено при пациенти с остеоартрит (вж. 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 симптоматиката, увеличаване на дозата на 60 mg веднъж дневно може да повиши ефективността. При липса на терапевтичен ефект следва да се прецени използването на други терапевтични възможности.

#### *Ревматоиден артрит*

Препоръчителната доза е 60 mg веднъж дневно. При някои пациенти с недостатъчно облекчение на симптомите повишаване на дозите до 90 mg може да доведе до повишаване на ефективността. След като пациентът е клинично стабилизирен, може да е подходящо тигриране



на дозата до 60 mg веднъж дневно. При липса на повишаване на терапевтичния ефект трябва да се прецени използването на други терапевтични възможности.

#### *Анкилозиращ спондилит*

Препоръчителната доза е 60 mg веднъж дневно. При някои пациенти с недостатъчно облекчение на симптомите повишаване на дозите до 90 mg може да доведе до повишаване на ефективността. След като пациентът е клинично стабилизирал, може да е подходящо титриране на дозата до 60 mg веднъж дневно. При липса на повишаване на терапевтичния ефект трябва да се прецени използването на други терапевтични възможности.

#### *Състояния на остра болка*

Еторикоксиб трябва да се използва само по време на острия симптоматичен период при състояния на силна болка.

#### *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 за не повече от 3 дни. Някои пациенти може да се нуждаят от друга постоперативна аналгезия в допълнение към КОКСИЕНТ по време на триденния период на лечение.

Дози, надвишаващи препоръчителните за отделните приложения или не са показали по-голяма ефикасност, или не са 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 постоперативна силна болка след дентална операция не трябва да надвишава 90 mg дневно, ограничено максимум до 3 дни.

#### *Специални популации*

##### Пациенти в старческа възраст

При пациенти в старческа възраст не се налага коригиране на дозата. Както и при други лекарства, приложението при пациенти в старческа възраст следва да става внимателно (вж. точка 4.4).

##### Пациенти с чернодробно увреждане

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

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  $\geq 10$ ), затова прилагането на лекарството в такива случаи е противопоказано (вж. точки 4.3, 4.4. и 5.2).

##### Пациенти с бъбречно увреждане



Не се налага коригиране на дозата при пациенти с креатининов клирънс  $\geq 30$  ml/минута (вж точка 5.2). Използването на еторикоксиб при пациенти с креатининов клирънс  $<30$  ml/минута е противопоказано (вж. точки 4.3 и 4.4).

#### Педиатрична популация

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

#### Начин на приложение

КОКСИЕНТ се приема перорално и може да бъде приеман на гладно или по време на хранене. Ефектът от лекарствения продукт може да настъпи по-бързо, когато КОКСИЕНТ се приема на гладно. Това трябва да се има предвид, когато е необходимо да се постигне бързо повлияване на симптоматиката.

### 4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активната съставка или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Активна пептична язва или активно кървене от стомашно-чревния (СЧ) тракт.
- Пациенти, които след прием на ацетилсалицилова киселина или НСПВС, включително СОХ-2 (циклооксигеназа-2) инхибитори, проявяват бронхоспазъм, 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  $\geq 10$ ).
- Изследван бъбречен креатининов клирънс  $<30$  ml/минута.
- 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

#### Стомашно-чревни ефекти

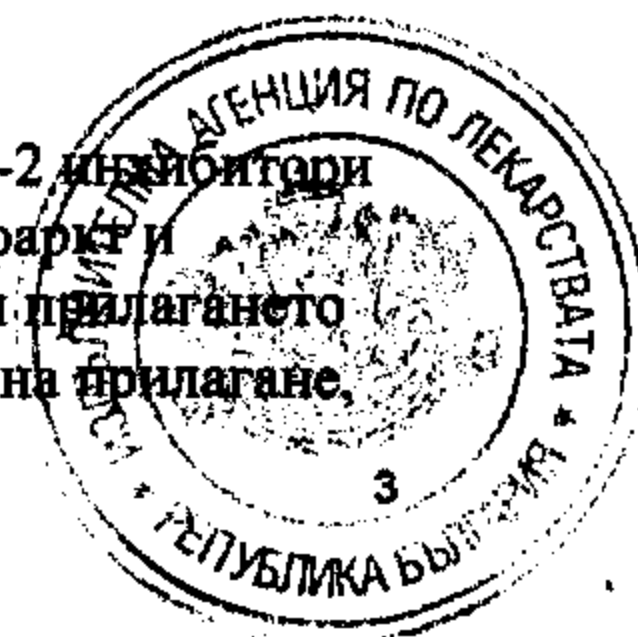
Усложнения от горните отдели на стомашно-чревния тракт (перфорации, язви или кървене (PUBs)), някои от които с фатален изход, са настъпили при пациенти лекувани с еторикоксиб.

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 стомашно-чревния тракт.

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

#### Сърдечно-съдови ефекти

Клинични проучвания предполагат, че лекарственият клас на селективните СОХ-2 инхибитори може да бъде свързан с риск от тромботични инциденти (особено миокарден инфаркт и инсулт), в сравнение с плацебо и някои НСПВС. Сърдечно-съдовите 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 сърдечно-съдови инциденти (например хипертония, хиперлипидемия, диабет, тютюнопушене) трябва да бъдат лекувани с еторикоксиб след внимателно обмисляне (вж. точка 5.1).

СОХ-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 важна роля в поддържането на бъбречната перфузия. Затова при наличието на компрометирана бъбречна перфузия, прилагането на еторикоксиб може да предизвика вторично редуциране на бъбречния кръвоток и увреждане на бъбречната функция, посредством намаляване на производството на простагландини. 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 мониторирането на бъбречната функция.

#### Задържане на течности, оток и хипертония

Както и при други лекарствени продукти, за които е известно, че потискат простагландиновата синтеза, при пациенти на лечение с еторикоксиб се наблюдават задържане на течности, оток и хипертония.

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, хипертония, както и към 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 СОХ-2 инхибитори, особено при високи дози. Поради това хипертонията трябва да бъде контролирана преди лечението с еторикоксиб (вж. т. 4.3) и трябва да се обърне особено внимание на проследяване на кръвното налягане по време на лечението с еторикоксиб. Кръвното налягане следва да бъде контролирано две седмици от започване на лечението и периодично след това. Ако кръвното налягане се повиши значително, трябва да се помисли за алтернативно лечение.

#### Ефекти върху черния дроб

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

Пациентите със симптоми и / или признаци за чернодробна дисфункция, следва да бъдат мониторирани. Ако се наблюдават признаци на чернодробна недостатъчност или персистират патологични резултати от чернодробните тестове (три пъти над нормалната горна граница) лечението с 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 помисли за 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 които 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 (вж. точка 4.8). Пациентите са изложени на най-голям риск от 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 (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 еторикоксиб трябва да бъде прекратен при първата проява на кожен обрив, лезия на лигавицата или други симптоми на свръхчувствителност.

Еторикоксиб може да замаскира фебрилитет и други признаци на възпалителни заболявания.

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

Използването на еторикоксиб, 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).

Таблетките КОКСИЕНТ съдържат лактоза. Пациенти с рядко срещана наследствена непоносимост към галактоза, лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат това лекарство.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

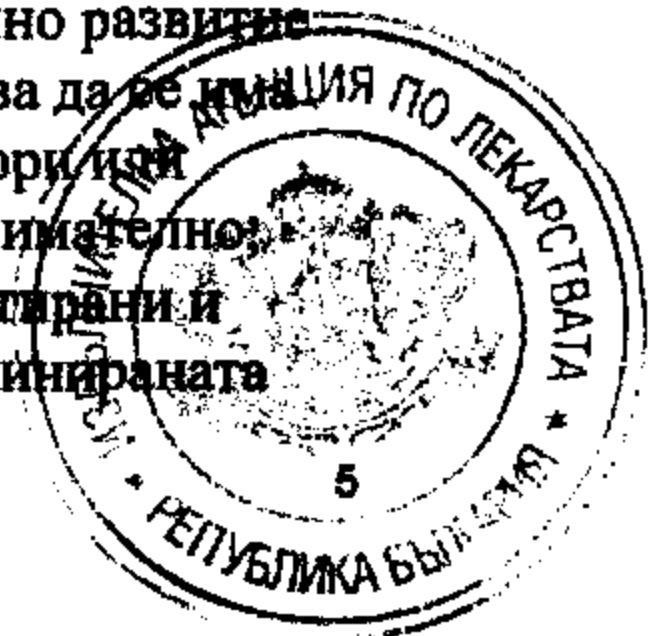
##### Фармакодинамични взаимодействия:

###### *Перорални антикоагуланти*

При пациенти, стабилизирани на хронично лечение с варфарин, прилагането на еторикоксиб 120 mg дневно е свързано с приблизително 13 % увеличение на INR (International Normalised Ratio = международно нормализирано отношение) на протромбиновото време. Затова пациенти, които се лекуват с перорални антикоагуланти, следва стриктно да бъдат мониторираны по отношение на INR на протромбиновото време - особено в първите няколко дни, когато лечението с еторикоксиб започва или се променя дозата на лекарството (вж. точка 4.4).

###### *Диуретици, ACE и ангиотензин II 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 старческа възраст с увредена бъбречна функция) едновременното използване на ACE-инхибитори или ангиотензин II антагонисти и средства, които инхибират циклооксигеназата може да предизвика 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 еторикоксиб и ACE инхибитори или ангиотензин II антагонисти. Поради това тази комбинация трябва да се прилага внимателно, особено при по-възрастни пациенти. Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани и трябва да се обърне внимание на 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) еторикоксиб в доза 120 mg веднъж дневно не е повлиял антиагрегантната активност на ацетилсалициловата киселина (доза 81 mg веднъж дневно). Еторикоксиб може да се използва едновременно с ацетилсалицилова киселина, дадена в доза за профилактика на сърдечно-съдови инциденти (ниска доза на ацетилсалицилова киселина (аспирин)). Все пак едновременното прилагане на ацетилсалицилова киселина (ниска доза) с еторикоксиб може да увеличи честотата на улцерациите и другите СЧ 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 (вж. точки 5.1 и 4.4).

#### *Циклоспорин и такролимус*

Въпреки че това взаимодействие с еторикоксиб 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 еторикоксиб в комбинация с някои от тези две лекарства.

#### Фармакокинетични взаимодействия

##### *Ефект на еторикоксиб върху фармакокинетиката на други лекарства*

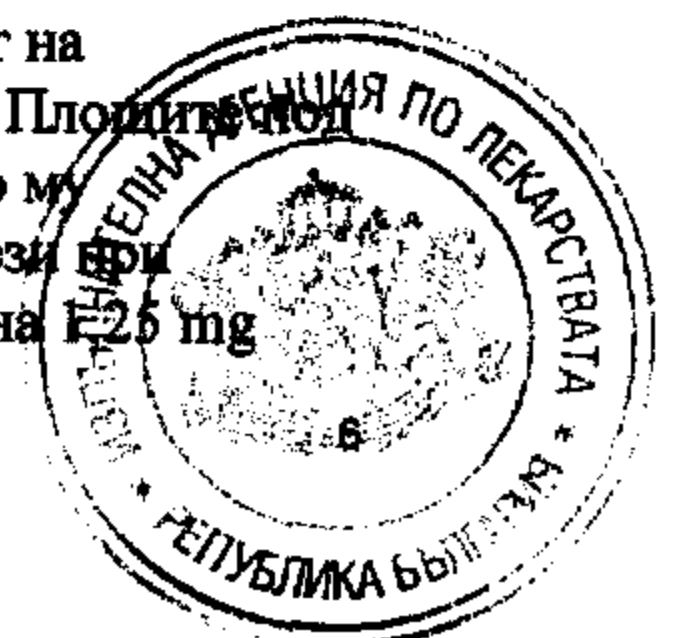
**Литий:** НСПВС намаляват бъбречната екскреция на литий, поради което се увеличава плазмената му концентрация. При необходимост трябва да се мониторира стриктно концентрацията на литий в кръвта и да се адаптира дозата на лития, докато се приема тази лекарствена комбинация, както и при спирането на НСПВС.

**Метотрексат:** Проведени са две проучвания за изследване на ефекта на еторикоксиб в доза 60, 90 или 120 mg веднъж дневно 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. 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 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  $AUC_{0-24}$  за ЕЕ с 37 %. Прилагането на 120 mg еторикоксиб със същия перорален контрацептив, едновременно или с интервал от 12 часа, е увеличило площта под кривата при стационарно състояние  $AUC_{0-24}$  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. Увеличеното въздействие на ЕЕ може да повиши честотата на нежеланите реакции, свързани с пероралните контрацептиви (напр. прояви на венозна тромбоемболия при рискови жени).

**Хормоно-заместителна терапия (ХЗТ):** Прилагането на еторикоксиб 120 mg заедно с хормонозаместителна терапия, съставена от конюгирани естрогени (0,625 mg Премарин) в продължение на 28 дни е увеличило площта под кривата при стационарно състояние на неконюгирания естрон (41 %), еквилин (76 %), и 17- $\beta$ -естрадиол (22 %). Ефектът на препоръчителните хронични дози еторикоксиб (30, 60 и 90 mg) не е бил проучен. Площта под кривата  $AUC_{0-24}$  hr на тези естрогенни съставки на Премарин при едновременното му прилагане с еторикоксиб 120 mg 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 дневно в продължение на 10 дни при здрави доброволци не е променил площта под кривата при стационарно състояние  $AUC_{0-24hr}$  или бъбречното елиминиране на дигоксин. Наблюдавано е увеличение на  $C_{max}$  (максимална концентрация) за дигоксин (приблизително 33 %). Това увеличение не е от съществено значение за повечето пациенти. Все пак пациентите, които са с повишен риск от дигоксинова интоксикация, трябва да бъдат проследявани 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 сулфотрансферата в човешкия организъм, по-специално SULT1E1 и е установено, че води до повишаване на серумната концентрация на етинилестрадиола (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 сулфотрансферите (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 CYP CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 и CYP2C19 също могат да катализират основните процеси, но точна количествена оценка на съчастието им не е провеждана в условия *in vivo*.

**Кетоназол:** Кетоназолът е мощен инхибитор на CYP3A4. В доза 400 mg веднъж дневно 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 локален миконазол перорален гел (мощни инхибитори на CYP3A4) с еторикоксиб води до леко повишаване на експозицията на еторикоксиб, без това да се счита за клинично значимо на база на публикуваните данни.

**Рифампицин:** Едновременното прилагане на еторикоксиб и рифампицин, мощен индуктор на CYP ензимите, води до намаляване на плазмените концентрации на еторикоксиб с 65%. Това може да доведе до рецидивирание на симптоматиката, за която се прилага еторикоксиб с рифампицин. Тъй като това 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 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 токсичен ефект върху репродуктивната функция (вж. точка 5.3). Не е известен потенциален риск при бременни жени. Еторикоксиб, както другите лекарствени продукти, инхибиращи синтеза на простагландините, може да предизвика маточна слабост и преждевременно затваряне на Боталовия проток в последния триместър. Еторикоксиб е противопоказан за прилагане по време на бременност (вж. точка 4.3). Ако една жена забременее по време на лечението с еторикоксиб, той трябва да бъде спрял.

##### Кърмене

Не е известно дали еторикоксиб се отделя в човешката кърма. Еторикоксиб се отделя в кърмата на плъхове. Жените, които ползват еторикоксиб, не трябва да кърмят (вж. 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 замаяност, световъртеж или сънливост при употреба на еторикоксиб, трябва да избягват да шофират и 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 9295 души, включително 6757 пациенти с ОА, РА, хронична болка в кръста или анкилозиращ спондилит (приблизително 600 пациенти с ОА или РА са били лекувани в продължение на минимум една година).

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 със 120 mg дневна доза, в продължение на осем дни. Профилът на нежеланите лекарствени реакции при това проучване е бил в общи линии близък до този, наблюдаван при комбинираните проучвания за ОА, РА и хронична болка в кръста.

В 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 лекувани с еторикоксиб (60 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 постоперативна дентална болка след операция, включващи 614 пациенти лекувани с еторикоксиб (90 mg и 120 mg), като цяло е подобен на този, съобщен при проучванията 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 лекарствени реакции:





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 (вж. Таблица 1):

Таблица 1

Системо-органна класификация	Нежелани реакции	Категория честота*
Инфекции и инфестации	алвеоларен остейт	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 <sup>†b</sup>	Нечести
	ангиоедем/анафилактични/анафилактоидни реакции, включително шок <sup>‡</sup>	Редки
Нарушения на метаболизма и храненето	Едем/задържане на течности	Чести
	увеличение или намаление на апетита, увеличение на теллото	Нечести
Психични нарушения	тревожност, депресия, намалена възможност за умствена работа, халюцинации <sup>‡</sup>	Нечести
	обърканост <sup>‡</sup> , безпокойство <sup>‡</sup>	Редки
Нарушения на нервната система	замаяност, главоболие	Чести
	дисгеузия, безсъние, парестезия/хипоестезия, сънливост	Нечести
Нарушения на очите	замъглено зрение, конюнктивит	Нечести
Нарушения на ухото и лабиринта	шум в ушите, световъртеж	Нечести
Сърдечни нарушения	палпитации, аритмия <sup>‡</sup>	Чести
	предсърдно мъждене, тахикардия <sup>‡</sup> , застойна сърдечна недостатъчност, неспецифични промени в ЕКГ, стенокардия <sup>‡</sup> , миокарден инфаркт <sup>§</sup>	Нечести
Съдови нарушения	хипертония	Чести
	зачервяване, мозъчно-съдови инциденти <sup>§</sup> , преходна исхемична атака, хипертонична криза <sup>‡</sup> , васкулит <sup>‡</sup>	Нечести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	bronхоспазъм <sup>‡</sup>	Чести
	кашлица, диспнея, епистаксис	Нечести

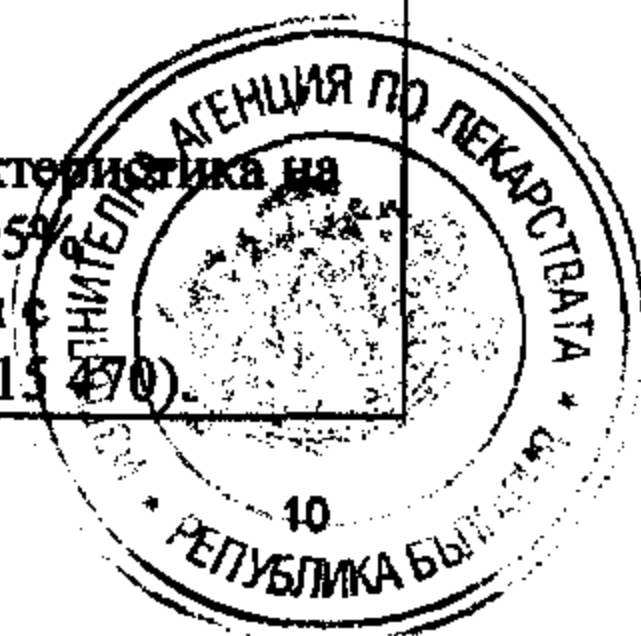


Стомашно-чревни нарушения	коремна болка	Много чести
	запек, флатуленция, гастрит, киселини/рефлукс, диария, диспепсия/епигастрален дискомфорт, гадене, повръщане, езофагит, язви в устата	Чести
	подуване на корема, промени в перисталтиката, сухота в устата, гастродуоденална язва, пептични язви включващи перфорации и кървене от СЧ тракт, синдром на раздразненото черво, панкреатит <sup>‡</sup>	Нечести
Хепатобилиарни нарушения	увеличение на ALT, увеличение на AST	Чести
	хепатит <sup>‡</sup>	Редки
	чернодробна недостатъчност <sup>‡</sup> , жълтеница <sup>‡</sup>	Редки <sup>†</sup>
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	екхимози	Чести
	оток на лицето, сърбеж, обрив, еритема <sup>‡</sup> , уртикария <sup>‡</sup>	Нечести
	синдром на Stevens-Johnson <sup>‡</sup> , токсична епидермална некролиза <sup>‡</sup> , непрогресиращ лекарствен обрив <sup>‡</sup>	Редки <sup>†</sup>
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 <sup>‡</sup> (вж. 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 <1/1000), много редки (<1/10,000).

<sup>‡</sup> 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.

<sup>†</sup> Категорията честота „Редки“ е определена според ръководството за Кратка характеристика на продукта (КХП) (рев. 2, септември 2009) на база на определена горна граница на 95% доверителен интервал за 0 събития, като се има предвид броя участници, лекувани с еторикоксиб, в анализа на данните от фаза III, обобщени по доза и индикация (n= 15 470).



<sup>в</sup> Свръхчувствителност включва термините „алергия“, „лекарствена алергия“, „лекарствена свръхчувствителност“, „свръхчувствителност“, „неуточнена свръхчувствителност“, „реакция на свръхчувствителност“ и „неспецифична алергия“.

<sup>§</sup> На база на анализи на дългосрочни клинични изпитвания с плацебо и активна контрола, селективните СОХ-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 28903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

#### **4.9 Предозиране**

По време на клинични проучвания еднократното прилагане на доза до 500 mg еторикоксиб и няколко дози до 150 mg /ден в продължение на 21 дни не са причинили токсичен ефект. Има съобщения за остро предозиране на 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 прояви, кардиоренални прояви). 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: M01 AH05

#### Механизъм на действие

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

По време на клиничните фармакологични проучвания е бил отчетен дозозависим ефект на еторикоксиб по отношение на инхибирането на СОХ-2, без да се инхибира СОХ-1 при дози до 150 mg дневно. Еторикоксиб не е инхибирал синтезата на простагландини в стомашната лигавица и не е повлиял функцията на тромбоцитите.

Циклооксигеназата е отговорна за произвеждането на простагландини. Познати са две изоензимни форми СОХ-1 и СОХ-2. СОХ-2 е изоформата на ензима, която се предизвиква от



провъзпалителни стимули и се счита, че е основно отговорна за синтеза на простаноидни медиатори на болката, възпалението и температурата. COX-2 също така участва в овулацията, закрепянето и затварянето на Боталовия проток, регулацията на бъбречната функция и функциите на централната нервна система (появата на температура, усещането за болка и процеса на разпознаване). Може също така да играе роля в процеса на заздравяване на язва. COX-2 е установен в тъканите около стомашни язви у хора, но връзката му с излекуването на язвата не е установена.

### Клинична ефикасност и безопасност

#### *Ефикасност*

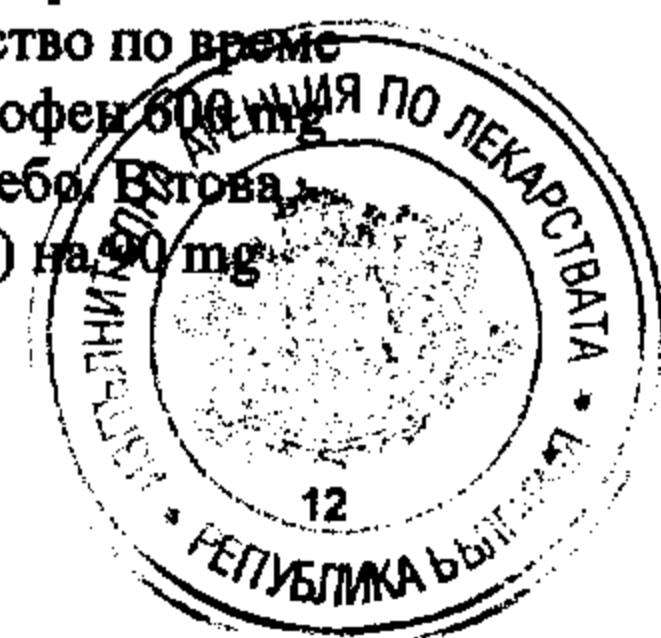
При пациенти с остеоартрит (ОА), еторикоксиб в доза 60 mg веднъж дневно значително облекчава болката и повишава оценката на пациента за състоянието на заболяването. Тези благоприятни ефекти се наблюдават от втория ден на лечението и се запазват до 52 седмици. Проучванията върху еторикоксиб 30 mg веднъж 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 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), еторикоксиб 60 mg и 90 mg веднъж дневно осигурява значително подобрение по отношение на болка, възпаление и подвижност. В проучвания, оценяващи дозите от 60 mg и 90 mg тези благоприятни ефекти се запазват за целия 12-седмичен период на лечение. 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 пациентите с пристъп на остър подагрозен артрит, еторикоксиб 120 mg веднъж дневно за период на лечение от осем дни, потиска умерена до силна болка и възпаление така, 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 подобрение 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 проучване, оценяващо дозата от 60 mg с тази от 90 mg, еторикоксиб 60 mg дневно и 90 mg дневно са показали сходен ефект в сравнение с напроксен 1000 mg дневно. Сред тези, при които няма добър отговор към 60 mg дневно за 6 седмици, увеличението на дозата до 90 mg дневно подобрява скората на интензивност на спиналната болка (0-100 mm визуална аналогова скала) в сравнение с тези, които продължават с 60 mg дневно, със средно подобрение от 2,70 mm (95% CI: -4,88 mm, -0,52 mm).

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 в сравнение със 76,2 % за плацебо. В това проучване медианата на началото на действието (осезаемо облекчаване на болката) на еторикоксиб е била 28 минути след приложението.



## 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 (СС) безопасност чрез 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, определена от CV резултатите при 17 804 пациенти с ОА и 5 700 с РА, лекувани с еторикоксиб 60 mg (ОА) или 90 mg (ОА and РА) 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 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, медиана 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, медиана 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 преди включването, не се допускат до участие. В проучванията е разрешено използването на гастропротективни продукти и ниска доза аспирин.

### Обща безопасност

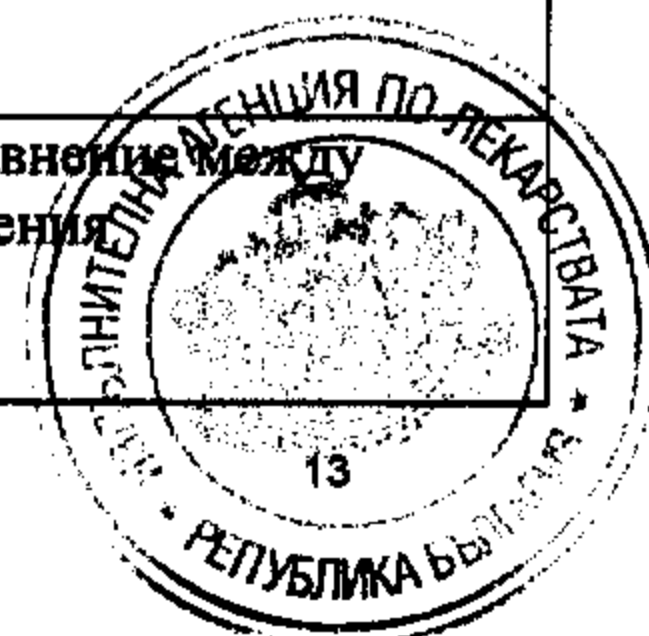
Няма значителни разлики между еторикоксиб и диклофенак в честотата на сърдечно-съдовите тромботични прояви. Кардиоренални нежелани реакции се наблюдават по-често при еторикоксиб, отколкото при диклофенак и тези ефекти са дозозависими (вижте специфичните резултати по-долу). Стомашно-чревните и чернодробни 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 безопасността

Честотата на потвърдените тромботични сърдечно-съдови сериозни нежелани реакции (включващи сърдечни, мозъчно-съдови и периферно-съдови прояви) 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 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 прояви (обобщена програма MEDAL)

	Еторикоксиб (N=16819) 25836 Пациент – Години	Диклофенак (N=16483) 24766 Пациент – Години	Сравнение между лечения

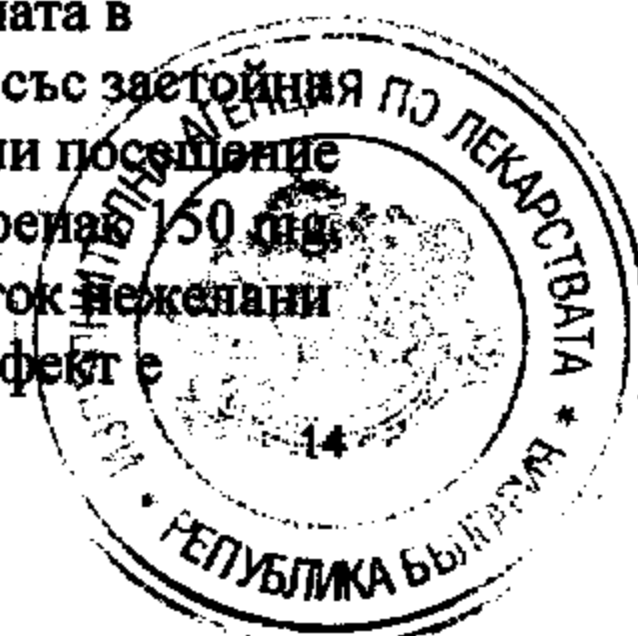


	Честота† (95% CI)	Честота† (95% CI)	Относителен риск(95% CI)
<b>Потвърдени тромботични сърдечно-съдови сериозни нежелани реакции</b>			
По протокол	1.24 (1.11, 1.38)	1.30 (1.17, 1.45)	0.95 (0.81, 1.11)
Намерение за лечение	1.25 (1.14, 1.36)	1.19 (1.08, 1.30)	1.05 (0.93, 1.19)
<b>Потвърдени сърдечни прояви</b>			
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)
<b>Потвърдени мозъчно-съдови прояви</b>			
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)
<b>Потвърдени периферни съдови прояви</b>			
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)
† Събития на 100 пациентогодини CI= доверителен интервал N= общ брой пациенти, включени в популацията по протокол			
По протокол: всички прояви при приложението на проучваното лечение 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= 17 412 на еторикоксиб и 17 289 на диклофенак.			

Сърдечно-съдова 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 (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 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 върху 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 (напр. диспепсия, коремна болка, язва) СЧ нежелана реакция се наблюдава при еторикоксиб в сравнение с диклофенак във всяко от трите проучвания съставляващи програмата MEDAL. Честотата на прекратяване поради нежелана СЧ реакция на сто пациентогодини 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; 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 неусложнени, включва неусложнено кървене и неусложнени язви. Значително по-ниска честота на общи горни СЧ 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 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 % 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  $\geq 75$  години (1.35 [95 % CI 0.94, 1.87] срещу 2.78 [95 % CI 2.14, 3.56] прояви за сто пациентогодини съответно за еторикоксиб и диклофенак).

Честотата на потвърдените прояви от долния СЧ тракт (перфорация на тънки и дебело черво, обструкция или кръвоизлив (PUB) ) 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 свързана с черния дроб нежелана реакция. Честотата за сто пациентогодини е 0.22 за еторикоксиб и 1.84 за диклофенак (p-стойност  $< 0.001$  за еторикоксиб спрямо диклофенак) същото време повечето от нежеланите чернодробно проявени реакции в програмата MEDAL 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  $\geq 60$  mg дневно за 12 или повече седмици. Не се наблюдава видима разлика в честотата на потвърдените сериозни тромботични сърдечно-съдови прояви между пациентите на еторикоксиб  $\geq 60$  mg, плацебо или ненапроксенови 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 потискащи НСПВС и селективни COX-2 инхибитори може да е от клинично значение при пациенти, рискови за тромбоемболични прояви. Селективните COX-2 инхибитори намаляват формирането на системен (и поради това възможно ендотелен) простаглицин, без да засягат тромбосана 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 стомашно-чревните улцерации е значително по-ниска при пациентите, лекувани с еторикоксиб 120 mg веднъж 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 улцерациите в сравнение с плацебо.

#### Проучване на бъбречната функция при пациенти в старческа възраст:

Рандомизирано, двойносляпо, паралелногрупово, плацебо-контролирано проучване оценява ефекта от 15 дневно лечение с еторикоксиб (90 mg), целекоксиб (200 mg), напроксен (500 mg) и плацебо, върху екскрецията на натрий в урината, кръвното налягане и други параметри на бъбречната функция, при пациенти на възраст 60 -85 години на диета от 200 mEq/ден натрий. Еторикоксиб, целекоксиб и напроксен имат близък ефект върху уринарната екскреция на натрий за двуседмичния период на лечение. Всички продукти за активно сравнение показват повишение в сравнение с плацебо на систоличното кръвно налягане, еторикоксиб обаче се свързва със статистически значимо повишение на ден 14 в сравнение с целекоксиб и напроксен (средната промяна спрямо изходното ниво за систоличното артериално 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 120 mg веднъж дневно 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. Средногеометричната ППК<sub>0-24hr</sub> ( $AUC_{0-24hr}$ ) е  $37.8 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ . Фармакокинетиката 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 сметени за клинично значими. В клиничните изследвания еторикоксиб е бил взиман 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 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.

### 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 б'-



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 установена под формата на непроменено лекарство.

Елиминирането на еторикоксиб става предимно чрез метаболизиране и последваща ренална екскреция. Устойчиви равновесни концентрации на еторикоксиб се установяват в рамките на седем дни при еднократно прилагане на доза от 120 mg, при отношение на кумулиране приблизително 2, отговарящо на време на полуживот от приблизително 22 часа. Плазменият клирънс след интравенозна доза от 25 mg е приблизително 50 ml /минута.

#### Характеристики при специални групи пациенти:

##### *Пациенти в старческа възраст*

Фармакокинетиката при пациенти в старческа възраст (възраст  $\geq 65$  години) 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 дневно е довело до приблизително 16 % по-голяма средна AUC в сравнение със здрави лица 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 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  $\geq 10$ ) (вж. точки 4.2 и 4.3).

##### *Бъбречно увреждане*

Фармакокинетиката при еднократна доза от 120 mg еторикоксиб, приложена на 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/минута) (вж. точки 4.3 и 4.4).

##### *Педиатрична популация*

Фармакокинетиката на еторикоксиб при педиатрични пациенти (възраст < 12 години) не е изследвана.

При фармакокинетично проучване (n=16) проведено сред 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 дневно и при юношите с тегло >60 kg (доза на еторикоксиб 90 mg веднъж дневно) е била близка до тази на възрастни, получили еторикоксиб в доза 90 mg веднъж дневно.



Безопасността и ефективността на еторикоксиб при педиатрични пациенти 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 при 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 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, 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).

Въпреки това, не са наблюдавани свързани с лечението външни 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 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:*

Калциев хидрогенфосфат, безводен  
Микрокристална целулоза  
Повидон К29/32  
Магнезиев стеарат  
Кроскармелоза натрий (E468)

*Обвивка на таблетката:*

Хипромелоза 15 cPs (E464)  
Лактоза монохидрат  
Титанов диоксид (E 171)  
Триацетин (E1518)



## **6.2 Несъвместимости**

Не са известни.

## **6.3 Срок на годност**

4 години

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Студено – формовано алуминиево фолио с алуминиево покритие.

Опаковка: 7, 14, 28, 30 или 100 филмирани таблетки в блистери.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Alvogen Malta Operations (ROW) Ltd.  
Malta Life Sciences Park, Building 1, Level 4,  
Sir Temi Zammit Buildings,  
San Gwann SGN 3000,  
Малта

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Регистрационен номер: 20160336

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

Дата на първо разрешаване: 04.11.2016

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

{MM/YYYY}

