

ПРИЛОЖЕНИЕ I

**СПИСЪК НА ИМЕНАТА, ЛЕКАРСТВЕНИ ФОРМИ, КОЛИЧЕСТВО НА АКТИВНОТО
ВЕЩЕСТВО В ДОЗОВА ЕДИНИЦА, В %, ЗА ДАДЕН ОБЕМ ИЛИ МАСА, ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ ,
ЗАЯВИТЕЛ ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА В ДЪРЖАВИТЕ-ЧЛЕНКИ**

Държава-членка	Притежател на разрешението за употреба	Име	Количество на активното вещество	Лекарствена форма	Път на въвеждане
Austria	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau - City - Straße 6 A-1220 Wien Austria	Arcoxia	90 mg	филмирани таблетки	перорално приложение
Belgium	Merck Sharp and Dohme Chasussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Belgium	Arcoxia	90 mg	филмирани таблетки	перорално приложение
Czech Republic	Merck Sharp & Dohme B.V. Waanderweg 39 NL-2031 BN Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	филмирани таблетки	перорално приложение
Cyprus	Merck Sharp & Dohme BV. Waarderweg 39 NL-2031 BN Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	филмирани таблетки	перорално приложение
Denmark	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 Postbox 581 NL 2031 BN Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	филмирани таблетки	перорално приложение
Estonia	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Estonia	Arcoxia	90 mg	филмирани таблетки	перорално приложение
Finland	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, P.O Box 581 NL-2031 BN Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	филмирани таблетки	перорално приложение
France	Merck Sharp Dohme Chibret 3 avenue Hoche 75114 Paris Cedex 8 France	Arcoxia	90 mg	филмирани таблетки	перорално приложение

Germany	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Germany	Arcoxia	90 mg	филмирани таблетки	перорално приложение
Greece	VIANEX S.A. Tatoiou Street Nea Erythrea 14671 Greece	Arcoxia	90 mg	филмирани таблетки	перорално приложение
Hungary	Merck Sharp & Dohme Magyarország Kft. Alkotás utca 50 1123 Budapest Hungary	Arcoxia	90 mg	филмирани таблетки	перорално приложение
Iceland	Merck Sharp & Dohme - Regulatory Affairs Iceland Smedeland 8 DK-2600 Glostrup Danmark	Arcoxia	90 mg	филмирани таблетки	перорално приложение
Ireland	Merck Sharp and Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9B4 England	Arcoxia	90 mg	филмирани таблетки	перорално приложение
Italy	Merck Sharp & Dohme S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Roma Italy	Arcoxia	90 mg	филмирани таблетки	перорално приложение

Latvia	SIA Merck Sharp & Dohme Latvija Skanstes 13 Riga, LV-1013 Latvia	Arcoxia	90 mg	филмирани таблетки	перорално приложение
Lithuania	UAB„Merck Sharp & Dohme“ Lenktoji str. 27/ Kestucio str. 59 LT-08124 Vilnius Lithuania	Arcoxia	90 mg	филмирани таблетки	перорално приложение
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme Chaussee de Waterloo 1135 B – 1180 Bruxelles Belgium	Arcoxia	90 mg	филмирани таблетки	перорално приложение
Malta	Merck, Sharp & Dohme Ltd. Hertfordshire Road Hoddesdon Hertsfordshire EN11 9BU United Kindgdom	Arcoxia	90 mg	филмирани таблетки	перорално приложение
Netherlands	Merck Sharp & Dohme B.V. Waanderweg 39 NL-2031 BN Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	филмирани таблетки	перорално приложение
Norway	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 NL-2031 BN Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	филмирани таблетки	перорално приложение
Poland	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Chłodna 51 00-867 Warsaw Poland	Arcoxia	90 mg	филмирани таблетки	перорално приложение
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda. PRT Quinta da Fonte – Edificio Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo Paço d' Arcos Portugal	Arcoxia	90 mg	филмирани таблетки	перорално приложение

Slovakia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O. Box 581 NL-2031 BN Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	филмирани таблетки	перорално приложение
Slovenia	Merck Sharp & Dohme inovativna zdravila d.o.o. Šmartinska 140 1000 Ljubljana Slovenia	Arcoxia	90 mg	филмирани таблетки	перорално приложение
Spain	Merck Sharp & Dohme de España, S.A. Josefa Valcárcel, 38 28027 Madrid Spain	Arcoxia	90 mg	филмирани таблетки	перорално приложение
Sweden	Merck Sharp & Dohme BV PO Box 581 NL-2003 PC Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	филмирани таблетки	перорално приложение
United Kingdom	Merck Sharpe & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU United Kingdom	Arcoxia	90 mg	филмирани таблетки	перорално приложение

ПРИЛОЖЕНИЕ II

**НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ПРОМЯНА В КРАТКАТА
ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА И ЛИСТОВКАТА, ПРЕДСТАВЕНИ ОТ ЕМЕА**

НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ

Въведение

Еторикоксиб е селективен инхибитор на СОХ-2 (циклооксигеназа 2), показан за симптоматично облекчаване на остеоартрит (ОА, 30–60 mg веднъж дневно), ревматоиден артрит (РА, 90 mg веднъж дневно) и болка и признаци на възпаление, свързани с остър подагрозен артрит (120 mg веднъж дневно).

Във връзка с безопасността на селективните СОХ-2 инхибитори еторикоксиб е предмет на предишни процедури за сезиране на СНМР, които приключват през 2004 и 2005 г. И двете процедури разглеждат безопасността на продуктите с СОХ-2 инхибитори, включително с еторикоксиб, като се спират конкретно върху безопасността за гастро-интестиналния тракт (ГИТ) и сърдечносъдовата система (ССС). Това води до актуализиране на информацията за продуктите с цел да се включат предупреждения за класа лекарствени продукти относно риска от СС тромботични, ГИ и тежки кожни реакции при употребата на селективни СОХ-2 инхибитори. Освен предупрежденията и противопоказанията за този клас, включени за всички селективни СОХ-2 инхибитори, за еторикоксиб е включено по-конкретно противопоказание при пациенти с хипертония, чието кръвно налягане не се контролира в достатъчна степен, поради данни за по-високи честоти на сърдечно-бъбречни събития, отколкото при други лекарствени продукти с СОХ-2 инхибитори.

През март 2006 г. притежателите на разрешения за употреба (ПРУ) за Агсохiа (еторикоксиб) подават заявление за разширяване на разрешеното показание с цел включване на лечение на анкилозиращ спондилит при препоръчвана дневна доза от 90 mg. По време на оценката на процедурата са изразени опасения относно дългосрочната безопасност на еторикоксиб 90 mg при пациенти с анкилозиращ спондилит. След изразяването на опасения за възможен повишен сърдечносъдов (СС) риск, свързан с прилагането на доза от 90 mg еторикоксиб, Франция счита, че е необходимо да се ревизира съотношението полза/риск за Агсохiа. За целта Франция изпраща нотификация, която е получена от ЕМЕА на 19 септември 2007 г., а процедура за сезиране по член 6, параграф 12 на Регламент (ЕО) № 1084/2003 на Комисията е започната на 20 септември 2007 г.

СНМР разглежда изпратените от притежателите на разрешения за употреба данни, които са получени от клиничните изпитвания, проучванията на лекарствената употреба и спонтанните съобщения за нежелани лекарствени реакции. СНМР оценява данните за ефикасност, изпратени за анкилозиращ спондилит, и данните за безопасност, събрани за анкилозиращ спондилит, както и за популацията с ревматоиден артрит, при която същата доза е одобрена за лечение.

На 26 юни 2008 г. СНМР заключава, че данните потвърждават установения относително неблагоприятен бъбречно-съдов профил на безопасност за еторикоксиб (хипертония, оток и застойна сърдечна недостатъчност), но и СС тромботичен риск, подобен на профила за диклофенак, както и известна степен на предимство по отношение на безопасността за горния отдел на гастро-интестинален тракт (ГИТ) пред напроксен и диклофенак (макар и без особено предимство по отношение на безопасността за долния отдел на ГИТ). Има малко преки сравнителни данни за безопасността на отделните НСПВС, различни от диклофенак и напроксен, и следователно е трудно да се определят рисковете за еторикоксиб в сравнение с ибупрофен, кетопрофен и други по-рядко прилагани НСПВС.

Данните за лекарствената употреба показват, че някои пациенти с високо кръвно налягане започват терапията с еторикоксиб. Поради това СНМР препоръчва утвърждаване на противопоказанието при хипертензивни пациенти и предупреждава назначаващите лекари за необходимостта от проследяване на кръвното налягане, особено през първите 2 седмици след началото на лечението. На медицинските специалисти трябва да се напомни за тези мерки чрез писмено съобщение (DHCP).

Данните от клиничните проучвания показват клинично значим терапевтичен ефект за дозата от 90 mg еторикоксиб веднъж дневно за показанията на анкилозиращ спондилит; някои данни обаче показват, че по-ниски дози също могат да имат ефект. Поради това СНМР препоръчва проучванията за определяне на дозата да се изследват с цел да се установи дали лечение с 60 mg веднъж дневно също би било подходящо при някои пациенти.

На базата на прегледа на наличните данни СНМР счита, че ползите от еторикоксиб са по-големи от рисковете за лечение на анкилозиращ спондилит.

ОСНОВАНИЯ ЗА ПРОМЯНА В КРАТКАТА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА И ЛИСТОВКАТА

- Комитетът разглежда сезирането по член 6, параграф 12 на Регламент (ЕО) № 1084/2003 на Комисията за Agsoxia и сродни имена.

Като се има предвид, че

- при наличните данни СНМР счита, че съотношението полза/риск за Agsoxia (еторикоксиб) в доза 90 mg за показанието анкилозиращ спондилит е положително; въпреки това в кратката характеристика на продукта и листовката са добавени ревизии на противопоказанията и предупрежденията във връзка със сърдечно-бъбречната безопасност.

СНМР препоръчва разрешаване на промяна в разрешенията за употреба, за които в Приложение III са поместени кратки характеристики за продукта, опаковки и листовки, при условията в Приложение IV.

ПРИЛОЖЕНИЕ III

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА,
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА**

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

< ARCOXIA (вж. Приложение I)> 30 mg филмирани таблетки
<(вж. Приложение I)> 60 mg филмирани таблетки
< ARCOXIA (вж. Приложение I)> 90 mg филмирани таблетки
< ARCOXIA (вж. Приложение I)> 120 mg филмирани таблетки
[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощно вещество:

30 mg: лактоза 1,4 mg

60 mg: лактоза 2,8 mg

90 mg: лактоза 4,2 mg

120 mg: лактоза 5,6 mg

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка).

30 mg таблетки: Синьо-зелени, с форма на ябълка биконвексни таблетки <с надпис '101' на едната страна и 'ACX 30' на другата страна>.

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

90 mg таблетки: бели, с форма на ябълка, биконвексни таблетки <с надпис '202' на едната страна и 'ARCOXIA 60' на другата страна>.

120 mg таблетки: светло-зелени, с форма на ябълка, биконвексни таблетки <с надпис '204' на едната страна и 'ARCOXIA 60' на другата страна>.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

За симптоматично лечение на остеоартроза (ОА), ревматоиден артрит (РА), анкилозираш спондилит и на болката и възпалителната симптоматика при остър подагрозен артрит.

Решението да се предприше 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

< ARCOXIA> се взема през устата и може да бъде вземан на гладно или по време на хранене. Ефектът на < ARCOXIA > може да настъпи по-бързо, когато се вземе на гладно. Това трябва да се има предвид, когато е необходимо да се постигне бързо повлияване на симптоматиката.

Тъй като сърдечно-съдовите рискове при еторикоксиб могат да се увеличат с дозата и продължителността на приложение, следва да се използва максимално ниската доза и максимално кратък период на приложение. Периодично следва да се прави преоценка на нуждите на пациента от

симптоматично облекчение и отговор на лечението, особено при пациенти с остеоартрит (вж. точки 4.3, 4.4, 4.8 и 5.1).

Остеоартрит:

Препоръчаната доза е 30 mg веднъж дневно. При някои пациенти с недостатъчно облекчение на симптоматиката повишаване на дозата на 60 mg един път дневно може да повиши ефикасността. При липса на терапевтичен ефект следва да се прецени използването на други терапевтични възможности.

Ревматоиден артрит:

Препоръчаната доза е 90 mg веднъж дневно.

Остър подагрозен артрит:

Препоръчаната доза е 120 mg веднъж дневно. Еторикоксиб 120 mg трябва да се взима само за овладяване на острата болкова симптоматика. По време на клинични проучвания за лечение на остър подагрозен артрит, еторикоксиб е бил даван в продължение на 8 дни.

Анкилозиращ спондилит

Препоръчаната доза е 90 mg веднъж дневно.

Дози, надхвърлящи препоръчаните за отделните индикации или не са показали по-голяма ефикасност, или не са били проучвани. Затова:

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

Дозата за РА и анкилозиращ спондилит не трябва да надвишава 90 mg дневно.

Дозата за остър подагрозен артрит не трябва да надвишава 120 mg дневно, като лечението се ограничава максимум до 8 дни.

Пациенти в напреднала възраст:

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

Чернодробна недостатъчност:

Независимо от индикацията при пациентите с лека степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh – индекс 5-6) не трябва да се надвишава доза от 60 mg веднъж на ден. При пациентите с умерена степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh – индекс 7-9) независимо от индикацията дозата от 60 mg **през ден** не трябва да бъде надхвърляна; може да се прецени и приложение на 30 mg един път дневно.

Клиничният опит е ограничен особено при пациентите с умерена степен на чернодробно увреждане и затова е необходимо внимание. Няма клиничен опит при пациенти с тежка по степен чернодробна недостатъчност (Child-Pugh-индекс ≥ 10); затова прилагането на лекарството в такива случаи е противопоказано (вж. точки 4.3, 4.4. и 5.2).

Бъбречна недостатъчност:

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

Педиатрични пациенти :

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

4.3 Противопоказания

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

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

Пациенти, с прояви на бронхоспазм, остър ринит, носни полипи, ангионевротичен едем, уртикария или алергични реакции след прием на ацетилсалицилова киселина или НСПВС включително COX-2 (циклооксигеназа-2) инхибитори.

Бременност и кърмене (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/min.

Деца и подрастващи 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 било адекватно контролирано.

Установена исхемична болест на сърцето, заболявания на периферните артериални съдове и/или мозъчносъдово заболяване.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ефекти върху стомашно-чревната система

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 напреднала възраст, пациенти приемащи едновременно и други НСПВС или ацетилсалицилова киселина, или пациенти с прекарани стомашно-чревни заболявания, като язва и СЧ кървене.

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 селективните COX-2 инхибитори + ацетил салициловата киселина спрямо НСПВС + ацетилсалициловата киселина, не е била демонстрирана в дългосрочни клинични проучвания (вж. точка 5.1).

Ефекти върху сърдечносъдовата система

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

Пациенти със значителни рискови фактори за сърдечносъдови инциденти (например хипертония, хиперлипидемия, диабет, тютюнопушене), трябва да бъдат лекувани с еторикоксиб след внимателно обмисляне (вж. точка 5.1).

COX-2 селективните инхибитори не заместват ацетилсалициловата киселина (аспирина) при профилактика на сърдечносъдови 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, посредством намаляване на производството на простагландини редуциране на бъбречния кръвоток и увреждане на бъбречната функция. Пациентите с най-висок риск в това отношение са тези, които имат предхождаща значимо увреждане на бъбречната функция, некомпенсирана сърдечна недостатъчност или цироза. При такива пациенти следва да се има предвид мониторирането на бъбречната функция.

Задръжка на течности, оток и хипертония

Както и с други лекарствени продукти, за които е известно, че подтискат простагландиновата синтеза, задръжка на течности, оток и хипертония са били наблюдавани при пациентите на лечение с 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 вж. точка 5.1. Внимателно трябва да се подхожда към пациентите с анамнеза за сърдечна недостатъчност, левокамерна дисфункция, хипертония както и към пациентите с предхождащ оток по други причини. Ако има клинични данни за влошаване на състоянието на тези пациенти, следва да се предприемат подходящи мерки, в това число и прекратяване на лечението с 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. точка 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 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 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 или тези, при които е налице патологичен тест за оценка на чернодробната функция, следва да бъдат мониторирани. Ако се наблюдават признаци на чернодробна недостатъчност или персистират патологичните чернодробни тестове (три пъти над нормалната горна граница), лечението с 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 напреднала 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 екسفолитивен дерматит, синдром на Steven-Johnson и токсична епидермална некроза, са били докладвани много рядко във връзка с използването на НСПВС и някои селективни СОХ-2 инхибитори през пост-маркетинговото наблюдение (вж. точка 4.8). Пациентите са изложени на най-голям риск за появата на такива реакции в началото на терапията, като първата реакция се появява при повечето пациенти през първия месец от лечението. Сериозни реакции на свръхчувствителност (като анафилаксия и ангиоедем) са били съобщавани при пациенти приемащи еторикоксиб (вж. точка 4.8). Някои селективни СОХ-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.

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

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

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

Таблетките < ARCOXIA > съдържат лактоза. Пациенти с рядко срещана наследствена непоносимост към галактоза, лактозна недостатъчност или глюкозо-галактозен малабсорбция, не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакодинамични взаимодействия:

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

Диуретици, AIIAs и ACE инхибитори: НСПВС може да намалят ефекта на диуретиците и другите антихипертензивни лекарства. При някои пациенти с увредена бъбречна функция (напр. дехидратирани пациенти или пациенти в напреднала възраст с увредена бъбречна функция) едновременното използване на ACE-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 Etoricoxib и ACE инхибитори или ангиотензин II антагонисти. Поради това, тази комбинация трябва да се прилага внимателно, особено при по-възрастни. Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани и трябва да се обсъди мониториране на бъбречната функция след започване на комбинираната терапия и периодично след това.

Ацетилсалицилова киселина: При проучване на здрави доброволци с постигнато равновесно състояние (steady state), еторикоксиб в доза 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 дадена в доза за профилактика на сърдечно-съдови инциденти (ниска доза на ацетилсалицилова киселина, т.е. аспирин). Все пак едновременното прилагане на ацетилсалицилова киселина (ниска доза) с еторикоксиб може да увеличи честотата на улцерациите и другите усложнения от страна на СЧ тракт 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 tacrolimus: 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 два лекарства.

Ефектът 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 мониторира стриктно концентрацията на литий в кръвта и да се адаптира дозата на лития, докато се приема тази лекарствена комбинация, както и при спирането на НСПВС.

Метотрексат: Две проучвания са провеждани за изследване на ефекта на еторикоксиб в доза 60, 90 или 120 mg един път на ден в продължение на 7 дни при пациенти на лечение с метотрексат в доза от 7,5 до 20 mg веднъж седмично за лечение на ревматоиден артрит. Еторикоксиб в 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 еторикоксиб едновременно с перорални контрацептиви, съдържащи 35 микрограма етинил естрадиол (ЕЕ) и 0,5 до 1 mg норетиндрон в продължение на 21 дни, е увеличило площта под кривата в състояние на устойчивото равновесие $AUC_{0-24ч}$ на ЕЕ с 37 %. Прилагането на ARCOXIA 120 mg със същият орален контрацептив, едновременно или с интервал от 12 часа, е увеличило в състояние на устойчиво равновесие площта под кривата $AUC_{0-24ч}$ за ЕЕ от 50 до 60 %; Това увеличение на концентрацията на ЕЕ следва да се има предвид, когато се избира орален контрацептив, който да се използва по време на прилагането на еторикоксиб. Увеличеното въздействие на ЕЕ може да повиши честотата на нежеланите реакции свързани с оралните контрацептиви (напр. прояви на венозна тромбемболия при рискови жени).

Хормонална заместваща терапия (ХЗТ): Прилагането на еторикоксиб 120 mg заедно с хормонална заместваща терапия съставена от конюгирани естрогени (0,625 mg PREMARIN®) в продължение на 28 дни, е увеличило в състояние на устойчиво равновесие площта под кривата $AUC_{0-24ч}$ на неконюгирания estrone (41 %), еквилин (76 %), и 17- β -естрадиол (22 %). Ефектът на препоръчваните хронични дози еторикоксиб (30, 60 и 90 mg) не е бил проучен. Площите под кривата $AUC_{0-24ч}$ на тези естрогенни съставки на PREMARIN® при едновременното му прилагане с etoricoxib 120 mg са били наполовина, в сравнение с тези при самостоятелното прилагане на PREMARIN® и увеличаване на дозата от 0,625 mg на 1,25 mg. Клиничното значение на тези увеличения не е известно и по-високи дози на PREMARIN® не са били проучвани в комбинация с 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 (в условия на устойчивото равновесие) под кривата $AUC_{0-24ч}$ или бъбречното елиминиране на дигоксин. Наблюдавано е увеличение на C_{max} (максимална концентрация) на дигоксин (приблизително с 33 %). Това увеличение не е от съществено значение за повечето пациенти. Все пак пациентите, които са с повишен риск за дигоксинова интоксикация следва да бъдат наблюдавани/мониторирани за проявите на такава интоксикация, когато двете лекарства, еторикоксиб и дигоксин, се прилагат едновременно.

Ефект на еторикоксиб върху лекарствата, които се метаболизират чрез сулфотрансфери

Еторикоксиб е инхибитор на сулфотрансферазата в човешкия организъм, по-специално SULT1E1 и е установено, че води до повишаване на серумната концентрация на етинил-естрадиола (ЕЕ). Доколкото познанието за ефектите върху множеството сулфотрансфери на настоящия етап е

ограничено и клиничните последици от действието на множество лекарства са непълни и продължават да бъдат обект на изследване. Трябва да се внимава, когато еторикоксиб се прилага едновременно с други лекарства, които се метаболизират главно от сулфотрансферазите (напр. таблетките салбутамол и миноксидил).

Ефект на еторикоксиб върху лекарствата, които се метаболизират от CYP-изоензимите

Въз основа на изследвания *in vitro*, еторикоксиб не се очаква да инхибира цитохромите P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 или 3A4. Въз основа на проучване при здрави хора, прилагането на еторикоксиб в доза 120 mg дневно, не е довело до промяна в активността на чернодробната CYP3A4, оценена чрез еритромициновия дихателен тест.

Ефект на други лекарства върху фармакокинетиката на еторикоксиб

Основният път на метаболизиране на еторикоксиб е зависим от CYP-ензимите. CYP3A4 изглежда влияе върху метаболизма на еторикоксиб *in vivo*. *In vitro* проучвания показват, че CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 и CYP2C19 също могат да катализират основните процеси, но точна количествена оценка на съучастието им не е провеждана в условия *in vivo*.

Кетоназол: Кетоназолът е мощен инхибитор на CYP3A4. В доза 400 mg веднъж на ден в продължение на 11 дни при здрави доброволци не променя клинично значимо фармакокинетиката на еторикоксиб при еднократна доза от 60 mg (43 % увеличение на AUC).

Рифампицин: Рифампицин е мощен индуктор на CYP-ензимите. Едновременното прилагане на еторикоксиб и рифампицин води до намаляване със 65 % на плазмените концентрации на еторикоксиб. Това може да доведе до рецидивирание на симптоматиката, за която се прилага еторикоксиб. Тъй като това естествено предполага увеличаване на дозата на лекарството, следва да се отбележи, че не са проучени дози на еторикоксиб по-високи от посочените за всяка индикация, когато се прилага едновременно с рифампицин. По тази причина не се и препоръчват по-високи дози (вж. точка 4.2).

Антиациди: Антиацидите не влияят върху фармакокинетиката на еторикоксиб в степен, която де е клинично значима.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Използването на еторикоксиб, подобно на други лекарствени продукти от групата на COX-2 инхибиторите, не се препоръчва при жени, които се опитват да забременеят.

Няма клинични данни за влияние на еторикоксиб върху протичането на бременността. Проучванията при животни са установили токсичен ефект върху репродуктивната функция (вижте точка 5.3). Потенциалният риск при бременни жени не е известен. Еторикоксиб, както другите лекарствени продукти с инхибиращо действие върху синтеза на простагландините, може да предизвикат 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 лечение с еторикоксиб, той трябва да бъде спрял.

Кърмене:

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефекта на еторикоксиб върху способността да се шофира и да се работи с машини. Въпреки това пациентите, които имат оплаквания за маяност, световъртеж или сънливост при употреба на еторикоксиб трябва да избягват да шофират и да работят с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

В клиничните проучвания, безопасността от прилагането на Etoricoxib е била оценена при 7152 души, включително 4614 пациента 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 с 120 mg дневна доза, в продължение на осем дни. Профилът на нежеланите лекарствени реакции при това проучване е бил в общи линии близък до този, наблюдаван при комбинираните проучвания за ОА, РА и хронична болка в кръста.

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

По време на клиничните проучвания са били установени следните нежелани лекарствени реакции с честота по-голяма от тази при прилагането на плацебо при пациенти с ОА, РА, хронична болка в кръста или анкилозиращ спондилит, лекувани с еторикоксиб 30 mg, 60 mg или 90 mg; срок на лечение до 12 седмици, или в проучванията по програмата MEDAL, или след предлагане на пазара.

[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 ($<1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)]

Инфекции и инфестации:

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

Нарушения на имунната система:

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

Нарушения на метаболизма и храненето:

Чести: едем/задръжка на течности

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

Психиатрични нарушения:

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

Много редки: объркване, халюцинации

Нарушения на нервната система:

Чести: маяност, главоболие.

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

Нарушения на очите:

Нечести: замъглено зрение, конюнктивит.

Нарушения на ухото и лабиринта:

Нечести: шум в ушите, световъртеж.

Сърдечни нарушения:

Нечести: предсърдно трептене, застойна сърдечна недостатъчност, неспецифични промени в ЕКГ, миокарден инфаркт¹

Съдови нарушения:

Чести: хипертония

Нечести: зачервяване, мозъчносъдови инциденти*, преходен исхемичен пристъп

Много редки: хипертонични кризи

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

Нечести: кашлица, диспнея, епистаксис.

Много редки: бронхоспазм

Стомашно-чревни нарушения:

Чести: стомашно-чревни нарушения (например коремна болка, флатуленция, киселини), диария, диспепсия, епигастрален дискомфорт, гадене.

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

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

Хепато-билиарни нарушения:

Много рядко: хепатит

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Нечести: екхимози.

Много рядко: уртикария, синдром на Steven-Johnson, токсична епидермална некроза.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

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

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:

Нечести: протеинурия

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

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Чести: астения/умора, грипоподобно състояние.

Нечести: гръдна болка.

Изследвания:

Чести: увеличение на ALT, увеличение на AST.

Чести: Повишени стойности на ALT, повишени стойности на AST.

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

Резки: понижаване на кръвния натрий

¹ На базата на анализи от дългосрочни плацебо и активно контролирани клинични изпитвания, селективните COX-2 инхибитори се свързват с повишен риск от сериозни тромботични артериални инциденти, включително миокарден инфаркт и инсулт. Повишението на абсолютния риск за такива инциденти е малко вероятно да превиши 1 % годишно, според съществуващите данни (нечесто).

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

4.9 Предозиране

По време на клинични проучвания еднократното прилагане на доза до 500 mg Etoricoxib и няколко дози до 150 mg/дн в продължение на 21 дни не са причинили токсичен ефект. 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 за 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 се отстрани чрез перитонеална диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: противовъзпалителни и противоревматични продукти, нестероидни средства, коксиби, АТС код: M01 AH05

Механизъм на действие

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

По време на клиничните фармакологични проучвания е бил отчетен дозо-зависим ефект на < ARCOXIA> по отношение на инхибирането на COX-2, без да се инхибира COX-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 форми COX-1 и COX-2. COX-2 е изоформата на ензима, която индуцира про-възпалителни стимули и се счита, че е основно отговорна за синтеза на простаноидни медиатори на болката, възпалението и температурата. COX-2 също така участва в овулацията, закрепването и затварянето на Боталовия проток, регулацията на бъбречната функция и функциите на централната нервна система (появата на температура, усещането за болка и познавателна функция). 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 установено.

Ефикасност

При пациенти с остеоартрит (ОА), еторикоксиб 60 mg един път дневно значително облекчава болката и оценката на пациента за състоянието на заболяването. Тези благоприятни ефекти се наблюдават от втория ден на лечението и се запазват до 52 седмици. Проучванията върху еторикоксиб 30 mg един път дневно показват ефикасност превъзхождаща плацебо за 12 седмичен период на лечение (при сходна система за оценка като проучванията по-горе). При проучване с различни дози еторикоксиб 60 mg дава значително по-изразено подобрение от 30 mg по отношение на двичките 23 първични крайни точки за период на лечение от 6 седмици. Дозата от 30 mg не е била проучвана при остеоартрит на ръката.

В едно проучване на приблизително 7100 пациенти с остеоартроза, сравняващо гастроинтестиналната поносимост към etoricoxib 90 mg (1,5 пъти от препоръчаната доза за остеоартроза) спрямо тази към diclofenac 150 mg, със средна продължителност на лечението 11 месеца. Употребата на гастропротективни агенти и ниски дози аспирин са били разрешени в проучването. Гастро-интестиналната и сърдечно-съдовата информация, касаещи безопасността са обобщени по долу.

При пациенти с ревматоиден артрит (РА), еторикоксиб 90 mg един път дневно дава значително подобрене по отношение на болка, възпаление и подвижност. Тези благоприятни ефекти се запазват за целия период на лечение от 12 седмици.

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

При пациенти с анкилозиращ спондилит еторикоксиб 90 mg един път дневно дава значително подобрене по отношение на болка в гръбнака, възпаление, скованост и функционалност. Клиничният ефект от приложението на еторикоксиб се наблюдава още на втория ден от започване на лечението и се запазва през целия период на лечение от 52 седмици.

При проучвания специално насочени към измерване началото на действието на еторикоксиб, такова се установява на 24 минута от прилагане на дозата.

Безопасност

Програма Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) (Многонационална програма за продължително прилагани еторикоксиб и диклофенак)

Програмата MEDAL е проспективна програма за проследяване на резултатите свързани със сърдечно-съдовата (CV) безопасност на обобщени данни от три рандомизирани, дсвойно-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 пациента 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, медиана 21,3 месеца). В това изпитване се отчитат само сериозни нежелани реакции и преустановяване на участието поради каквато и да е нежелана реакция.

Проучванията EDGE и EDGE II сравняват стомашно-чревната поносимост на еторикоксиб и диклофенак. Проучването EDGE включва 7111 пациента с 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 4086 пациента 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 пациента с ОА или РА са лекувани за период средно 17,9 месеца (максимум 42,3 месеца, медиана 16,3 месеца) като приблизително 12 800 пациента провеждат лечение по-продължително от 24 месеца. Пациентите участващи в програмата имат като изходно състояние различни сърдечно-съдови и стомашно-чревни рискови фактори. Пациентите с анамнеза за неотдавнашен инфаркт на миокарда, байпас на коронарна артерия с присадка или перкутанна коронарна интервенция в предходните 6 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 сърчено-съдовите тромботични прояви. Кардиоренални нежелани реакции се наблюдават по-често при еторикоксиб отколкото при диклофенак, и тези ефекти са доза-зависими (вижте специфичните резултати по-долу).

Стомашно-чревните и чернодробни нежелани реакции се наблюдават значително по-често при диклофенак отколкото при еторикоксиб. Честотата на нежеланите реакции при EDGE и EDGE II и на нежеланите реакции преценени като сериозни или водещи до прекратяване участие в проучването MEDAL е по-висока при еторикоксиб в сравнение с диклофенак.

Сърдечно-съдови резултати за безопасност:

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

Таблица 1: Честота на потвърдени тромботични CV прояви (обобщена програма MEDAL)			
	Еторикоксиб (N=16819) 25836 пациент- години	Диклофенак (N=16483) 24766 пациент - години	Сравнение между леченията
	Честота[†] (95 % CI)	Честота[†] (95 % CI)	Относителен риск (95 % CI)
Потвърдени тромботични сърдечно-съдови сериозни нежелани реакции			
По протокол	1,24 (1,11, 1,38)	1,30 (1,17, 1,45)	0,95 (0,81, 1,11)
Намерение за третиране	1,25 (1,14, 1,36)	1,19 (1,08, 1,30)	1,05 (0,93, 1,19)
Потвърдени сърдечни прояви			
По протокол	0,71 (0,61, 0,82)	0,78 (0,68, 0,90)	0,90 (0,74, 1,10)
Намерение за третиране	0,69 (0,61, 0,78)	0,70 (0,62, 0,79)	0,99 (0,84, 1,17)
Потвърдени съдово-мозъчни прояви			
По протокол	0,34 (0,28, 0,42)	0,32 (0,25, 0,40)	1,08 (0,80, 1,46)
Намерение за третиране	0,33 (0,28, 0,39)	0,29 (0,24, 0,35)	1,12 (0,87, 1,44)
Потвърдени периферни съдови прояви			
По протокол	0,20 (0,15, 0,27)	0,22 (0,17, 0,29)	0,92 (0,63, 1,35)
Намерение за третиране	0,24 (0,20, 0,30)	0,23 (0,18, 0,28)	1,08 (0,81, 1,44)
[†] Прояви на 100 пациент-години; CI=интервал на доверителност 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 взели < 75 % от изпитваното лечение или приемали невключен в проучването НСПВС > 10 % от времето). Намерение за третиране: 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.			

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

Кардио-ренални прояви:

Приблизително 50 % от пациентите включени в проучването MEDAL са с анамнеза за 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 доза зависим. Честотата на прекратяванията поради свързани с оток нежелани реакции е по-висока при еторикоксиб отколкото при диклофенак 150 mg, и този ефект е доза-зависим (статистически значим за еторикоксиб 90 mg, но не за еторикоксиб 60 mg).

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

В 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 каквото и да е клинично (напр., диспепсия, коречна 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 пациент-години за целия период на проучване е както следва : 3,23 за еторикоксиб и 4,96 за диклофенак в проучването MEDAL; 9,12 за еторикоксиб и 12,28 за диклофенак в проучването EDGE; и 3,71 за еторикоксиб и 4,81 за диклофенак в проучването EDGE II.

Програма MEDAL – резултати за стомашно-чревна безопасност:

Общите горни СЧ прояви се определят като перфорации, язви и кървене. Подгрупата общи горни СЧ прояви определени като усложнени включва перфорации, обструкции и усложнено кървене; подгрупата общи горни СЧ прояви определени като 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 приемайки едновременно ниска доза аспирин (приблизително 33 % от пациентите).

Честотата на сто пациент-години 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, доващо относителен риск от 0,69 (95 % CI 0,57, 0,83).

Определена е честотата на потвърдените горни СЧ прояви при пациенти в напреднала възраст като най-голямо намаление се наблюдава при пациенти на възраст ≥ 75 години (1,35 [95 % CI 0,94, 1,87] срещу 2,78 [95 % CI 2,14, 3,56] прояви на сто пациент години съответно за еторикоксиб и диклофенак).

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

Програма MEDAL – резултати за чернодробна безопасност:

Еторикоксиб се свързва със статистически значима по-ниска честота на прекратяване поради чернодробно свързани нежелани реакции в сравнение с диклофенак. В обобщената програма MEDAL, 0,3% от пациентите на еторикоксиб и 2,7 % от тези на диклофенак прекратяват поради свързана с черния дроб нежелана реакция. Честотата на сто пациент-години е 0,22 за еторикоксиб и 1,84 за диклофенак (p -стойност $< 0,001$ за еторикоксиб спрямо диклофенак). В същото време повечето от нежеланите чернодробно проявени реакции в програмата MEDAL не са сериозни.

Допълнителни данни за тромботична сърдечно-съдова безопасност

В клинични проявки извън тези от програмата MEDAL, приблизително 3100 пациента 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 прояви между пациентите на еторикоксиб ≥ 60 mg, плацебо или напроксенови НСПВС. В същото време, честотата на тези прояви е по-висока при пациентите получавали еторикоксиб в сравнение с тези получавали напроксен 500 mg два пъти дневно. Разликата в антитромбоцитната активност между някои COX-1 потискащи НСПВС и селективни COX-2 инхибитори може да е от клинично значение при пациенти, рискови за тромб-емболитни прояви. Селективните COX-2 инхибитори намаляват формирането на системен (и поради това възможно ендотелиален) простаглицлин без да засягат тромбоксана на тромбоцитите. Клиничното значение на тези наблюдения не е определено.

Допълнителни данни за стомашно-чревна безопасност

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

Проучване на бъбречната функция в напреднала възраст

Рандомизирано, двойно-сляпо, паралелно-групово, плацебо-контролирано проучване оценява ефекта на 15 дневно лечение с еторикоксиб (90 mg), целекоксиб (200 mg два пъти дневно), напроксен (500 mg два пъти дневно) и плацебо върху екскрецията на натрий в урината, кръвното налягане и други параметри на бъбречната функция при индивиди на възраст 60 до 85 години на диета от 200 mEq/day натрий. Еторикоксиб, целекоксиб и напроксен имат близък ефект върху уринарната екскреция на натрий за двуседмичния период на лечение. Всички продукти за активно сравнение показват повишение в сравнение с плацебо в систоличното кръвно налягане; еторикоксиб обаче се свързва със статистически значимо повишение на Ден 14 когато се сравнява с целекоксиб и напроксен (средна промяна спрямо изходната за систолично кръвно налягане: еторикоксиб 7,7 mmHg, целекоксиб 2,4 mmHg, напроксен 3,6 mmHg).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

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

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

Разпределение

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

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

Метаболизъм

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

Идентифицирани са пет метаболита при човека. Основният метаболитен продукт е 6'-карбоксил киселинно производно на еторикоксиб, образуван чрез по-нататъшно окисление на 6'-хидроксиметил производното. Тези основни метаболитни продукти или нямат измерима активност, или са слабо активни като COX-2 инхибитори. Нито един от тези метаболити не е инхибирал COX-1.

Елиминиране

След прилагането на еднократна, маркирана с радиоизотоп доза от 25 mg еторикоксиб интравенозно на здрави индивиди, 70 % от радиоактивността е била установена в урината и 20% във фекалиите, главно под формата на метаболити. По-малко от 2 % беше установена под формата на непроменено лекарство.

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

Специални групи пациенти

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

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

Чернодробна недостатъчност: При пациентите с лека степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh –индекс = 5-6), прилагането на еторикоксиб в доза 60 mg веднъж на ден е довело до приблизително 16 % по-голяма средна ППК в сравнение със здравите индивиди на същия дозов режим. При пациентите с умерена степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh-индекс 7-9), прилагането на еторикоксиб в доза 60 mg **през ден** е довело до средна ППК, близка до тази на здравите индивиди при дозов режим от 60 mg дневно. Няма клинични и фармакокинетични данни за пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh-индекс ≥10) (вж. точки 4.2 и 4.3).

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

Употреба в педиатрията: Фармакокинетиката на еторикоксиб при деца (възраст < 12 години) не е изследвана.

При фармакокинетично проучване (n = 16) проведено сред подрастващи (възраст от 12 до 17 години) фармакокинетиката при подрастващите с тегло от 40 до 60 kg при доза на еторикоксиб от 60 mg веднъж на ден и при подрастващите с тегло > 60 kg (доза на еторикоксиб 90 mg веднъж на ден) е била близка до тази на възрастни, получили еторикоксиб в доза 90 mg веднъж на ден. Безопасността и ефективността на еторикоксиб в педиатрията не са изследвани (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

В предклиничните проучвания с еторикоксиб не е била установена генна токсичност. Еторикоксиб не е бил канцерогенен при мишки. Плъховете са развили хепатоцелуларен и тиреоиден фоликулоцелуларен аденом при дозировка > 2-пъти дневната доза за хора [90 mg] и системна ежедневна експозиция в продължение на приблизително 2 години. Хепатоцелуларният и тиреоидният фоликулоцелуларен аденом, наблюдавани при плъховете, са били 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, 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 дозо-зависимо увеличение на постимплантационна загуба при експозиция, еквивалентна на или 1,5 пъти по-голяма от тази при хората (вж. точки 4.3 и 4.6.).

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:

Калциев хидрогенфосфат (безводен)
Кроскармелоза натрий
Магнезиев стеарат
Микрокристална целулоза

Обвивка на таблетката:

Пчелен восък
Лактоза монохидрат
Хипромелоза
Титаниев диоксид (E171)
Триацетин
Таблетките от 30, 60 и 120 mg съдържат също индигокармин (E132) и жълт железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Не са известни.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Бутилки: Съхранявайте в плътно затворена опаковка, за да предпазите от влага.

Блистери: Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да предпазите от влага.

6.5 Данни за опаковката

30 mg

Алуминиево фолио (двойно), блистери в опаковка със 7, и 28 таблетки

60, 90 и 120 mg

Алуминиево фолио (двойно), блистери в опаковка със 2, 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 98 или 100 таблетки

Алуминиево фолио (двойно), блистери (единична доза) в опаковка с 50 или 100 таблетки

Бели, кръгли HDPE бутилки с бяла, полипропиленова капачка съдържащи 30 таблетки и две опаковки от 1 g десикант или 90 таблетки и една опаковка десикант от 1 g.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

<[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]>

{Име и адрес}

<{тел.:}>

<{факс.:}>

<{e-mail.:}>

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

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

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

< ARCOXIA (вж. Приложение I)> 30 mg филмирани таблетки
< ARCOXIA (вж. Приложение I)> 60 mg филмирани таблетки
< ARCOXIA (вж. Приложение I)> 90 mg филмирани таблетки
< ARCOXIA (вж. Приложение I)> 120 mg филмирани таблетки
[Вижте Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

Еторикоксиб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка филмирана таблетка съдържа 30 mg еторикоксиб.
Всяка филмирана таблетка съдържа 60 mg еторикоксиб.
Всяка филмирана таблетка съдържа 90 mg еторикоксиб.
Всяка филмирана таблетка съдържа 120 mg еторикоксиб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Лактоза (вижте листовката за повече информация).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 mg

7 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки

60 mg – 90 mg -120 mg

2 филмирани таблетки
5 филмирани таблетки
7 филмирани таблетки
10 филмирани таблетки
14 филмирани таблетки
20 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки
50 филмирани таблетки
84 филмирани таблетки
98 филмирани таблетки
100 филмирани таблетки
50 филмирани таблетки (единична доза)
100 филмирани таблетки (единична доза)
30 филмирани таблетки (HDPE бутилки)
90 филмирани таблетки (HDPE бутилки)

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Орално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Бутилки

Съхранявайте опаковката плътно затворена, за да предпазите от влага.

Блистери

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да предпазите от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Вижте Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

{Име и адрес}

<{тел.:}>

<{факс.:}>

<{e-mail:}>

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
{БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

< ARCOXIA (вж. Приложение I)> 30 mg филмирани таблетки
< ARCOXIA (вж. Приложение I)> 60 mg филмирани таблетки
< ARCOXIA (вж. Приложение I)> 90 mg филмирани таблетки
< ARCOXIA (вж. Приложение I)> 120 mg филмирани таблетки
[Вижте Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

Еторикоксиб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Вижте Приложение I - Да се попълни съгласно националните изисквания]

MSD

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида

5. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

БУТИЛКА HDPE

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

< ARCOXIA (вж. Приложение I)> 30 mg филмирани таблетки
< ARCOXIA (вж. Приложение I)> 60 mg филмирани таблетки
< ARCOXIA (вж. Приложение I)> 90 mg филмирани таблетки
< ARCOXIA (вж. Приложение I)> 120 mg филмирани таблетки
[Вижте. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

Еторикоксиб

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

30 филмирани таблетки (HDPE бутилки)
90 филмирани таблетки (HDPE бутилки)

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

<ARCOXIA (вж. Приложение I)> 30 mg филмирани таблетки
<ARCOXIA (вж. Приложение I)> 60 mg филмирани таблетки
<ARCOXIA (вж. Приложение I)> 90 mg филмирани таблетки
<ARCOXIA (вж. Приложение I)> 120 mg филмирани таблетки

[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

Еторикоксиб (Etoricoxib)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява <ARCOXIA >и за какво се използва
2. Преди да приемете <ARCOXIA >
3. Как да приемате <ARCOXIA >
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате <ARCOXIA >
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА <ARCOXIA >И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

- <ARCOXIA >понадлежи към групата лекарства наречени COX-2 инхибитори. Те принадлежат към семейство лекарства, наречени нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).
- <ARCOXIA >помага да се намали болката и отока (възпалението) в ставите и мускулите на хора с остеоартрит, ревматоиден артрит, анкилозиращ спондилит и подагра.

Какво представлява остеоартритът?

Остеоартритът е заболяване на ставите. Резултат е от постоянното разграждане на хрущяла, който подплатява края на костите. Това причинява оток (възпаление), болка, чувствителност, скованост и обездвижване.

Какво представлява ревматоидният артрит?

Ревматоидният артрит е продължително възпалително заболяване на ставите. Причинява болка, скованост, подуване и повишена загуба на движение в засегнатите стави. Може да причини и възпаление на други части на организма.

Какво представлява подагратата?

Подагратата е заболяване с внезапни, рецидивиращи пристъпи на много болезнено възпаление и зачервяване на ставите. Причинява се от отлагане на минерални кристали в ставите.

Какво представлява анкилозиращият спондилит?

Анкилозиращият спондилит е възпалително заболяване на гръбначните прешлени и големите стави.

2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕ <ARCOXIA >

Не приемайте <ARCOXIA >:

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към еторикоксиб или към някоя от останалите съставки на < ARCOXIA > (вижте Допълнителна информация, точка 6)
- ако сте алергични към нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), включително аспирин и COX-2 инхибитори (вижте Възможни нежелани реакции, точка 4)
- ако имате активна стомашна язва или кървене от стомаха и червата
- ако имате тежко чернодробно заболяване
- ако имате тежко бъбречно заболяване
- ако сте бременна или може да забременеете или кърмите (вижте 'Бременност и кърмене')
- ако сте на възраст под 16 години
- ако имате възпалително чревно заболяване, като болест на Крон, язвен колит, или колит
- ако Вашият лекар е диагностицирал проблеми със сърцето, включително сърдечна недостатъчност (умерена или тежка), ангина (болка в гърдите) или ако сте прекарвали сърдечен пристъп, операция за байпас, периферна артериална болест (лошо кръвоснабдяване на краката поради стесняване или запушване на артериите), или някакъв удар (включително мини удар, преходен исхемичен пристъп или ТИА). Еторикоксиб може малко да повиши при Вас риска от сърдечен пристъп и удар и поради това не трябва да се използва индивиди, които вече са имали проблеми със сърцето или са прекарвали удар
- ако имате високо кръвно налягане неконтролирано с лечение (проверете при своя лекар или сестра, ако не сте сигурни за това дали Вашето кръвно налягане е адекватно контролирано)

Ако считате, че някои от тези условия отговаря на Вашето състояние, не вземайте таблетките преди да се консултирате с лекар.

Обърнете специално внимание при употреба на <ARCOXIA >

<ARCOXIA > може да не е подходящ за Вас или да се нуждаете от редовно мониториране, ако Вашето състояние съвпада с някое от следните условия:

- Имате анамнеза за стомашно кървене или язви.
- Вие сте дехидратирани, например поради продължителна диария или повръщане.
- Имате отоци поради задръжка на течности.
- Имате анамнеза за сърдечна недостатъчност, сърдечен пристъп или някаква друга форма на сърдечно заболяване.
- Имате анамнеза на инсулт или микроинсулт.
- Имате анамнеза за високо кръвно налягане. <ARCOXIA > може да повиши кръвното налягане при някои хора, особено във високи дози, и Вашият лекар ще иска периодично да проверява стойностите на кръвното Ви налягане.
- Имате анамнеза за чернодробно или бъбречно заболяване.
- Провеждане лечение за инфекция. <ARCOXIA > може да маскира или прикрие температурно състояние, което е проява на инфекция.
- Вие сте жена, която се опитва да забременее.
- Вие сте в напреднала възраст (т.е., над 65 години).

- Имате диабет, висок холестерол или пушите. Те могат да повишат риска от сърдечно заболяване.

Ако не сте сигурни дали някое от тези условия съответства на Вашето състояние, **консултирайте се със своя лекар преди да приемете <ARCOXIA >**, за да видите дали този лекарство е подходящ за Вас.

<ARCOXIA > действа еднакво добре при възрастни и млади пациенти. Ако сте в напреднала възраст (т.е. над 65 години), Вашият лекар ще иска да Ви преглежда по подходящ начин. Не слага корекция на дозата за пациенти в напреднала възраст.

Прием на други лекарства

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Особено, ако вземате някое от следните лекарства, Вашият лекар ще иска да контролира състоянието Ви, за да се увери, че лекарството действа добре, след като започнете да приемате <ARCOXIA >:

- лекарства против съсирване на кръвта (антикоагуланти), като варфарин
- рифампицин (антибиотик)
- метотрексат (лекарство за потискане на имунната система, и често използван при ревматоиден артрит)
- лекарства използвани за лечение на високо кръвно налягане и сърдечна недостатъчност, наречени АСЕ инхибитори и блокери на ангиотензин рецепторите, например еналаприл и рамиприл и лосартан и валсартан
- литий (лекарство използван за лечение при някои видове депресия)
- диуретици (таблетки за отделяне на вода)
- циклоспорин или такролимус (лекарства използвани за потискане на имунната система)
- дигоксин (лекарство за лечение на сърдечна недостатъчност и аритмии)
- миноксидил (лекарство за лечение на високо кръвно налягане)
- таблетки салбутамол или орален разтвор (лекарство за астма)
- хапчета против забременяване
- хормонално заместващо лечение
- аспирин, рискът от язви на стомаха е по-голям, ако вземате <ARCOXIA > с аспирин.
 <ARCOXIA > може да се приема с ниска доза аспирин. Ако вземате ниска доза аспирин за предотвратяване на сърдечен пристъп или удар, трябва да преустановите приемането му докато не се консултирате със своя лекар
 -не приемайте високи дози аспирин или други противовъзпалителни лекарства докато приемате <ARCOXIA >

Бременност и кърмене

<ARCOXIA > таблетки не трябва да се приемат по време на бременност. Ако сте бременна или мислите, че може да сте бременна, или планирате забременяване, не вземайте тези таблетки. Ако забременеете, преустановете приемането на таблетките и се консултирайте със своя лекар. Посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на което и да е лекарство.

Не е известно дали <ARCOXIA> се екскретира в кърмата при хора. Ако кърмите, или планирате да кърмите, консултирайте се със своя лекар, преди да вземете <ARCOXIA>. Ако вземате <ARCOXIA>, не трябва да кърмите.

Шофиране и работа с машини

Има съобщения за замайване и сънливост при някои пациенти приемали <ARCOXIA>.

Не шофирайте, ако получите замайване или сте сънливи.

Не работете с уреди или на машини, ако получите замайване или сте сънливи.

Важна информация относно някои от съставките на <ARCOXIA>

<ARCOXIA> съдържа лактоза. Ако знаете от своя лекар, че имате непоносимост към някои захари, консултирайте се с Вашия лекар преди да приемате лекарството.

3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ <ARCOXIA>

Винаги приемайте <ARCOXIA> точно както Ви е казал Вашия лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

<ARCOXIA> таблетки не трябва да се приема от деца или подрастващи на възраст под 16 години.

Приемайте <ARCOXIA> таблетки през устата един път на ден. <ARCOXIA> може да се приема с или без храна.

Не вземайте повече от препоръчителната за Вашето състояние доза. Периодично Вашият лекар ще обсъжда с Вас лечението. Важно е да използвате най-ниската доза, с която постигате контрол върху болката си и не трябва да приемате < ARCOXIA> по-продължително време от необходимото. Това се налага поради риска от сърдечен пристъп или удар, който може да се повиши след продължително лечение, особено с високи дози.

Остеоартрит

Препоръчителната доза е 30 mg един път дневно, повишена до максимум 60 mg един път дневно при необходимост.

Ревматоиден артрит

Препоръчителната доза е 90 mg един път дневно.

Подагра

Препоръчителната доза е 120 mg един път дневно, което се прилага само в периодите на пристъп, като лечението е ограничено до максимум 8 дни.

Анкилозиращ спондилит

Препоръчителната доза е 90 mg един път дневно.

Хора с чернодробни проблеми

- Ако имате лека форма на чернодробно заболяване, не трябва да вземате повече от 60 mg на ден.
- Ако имате **средно тежко** чернодробно заболяване, не трябва да приемате повече от 60 mg **през ден** или 30 mg на ден.

Ако приемете повече от необходимата доза <ARCOXIA>

Никога не трябва да приемате повече таблетки от предписаните Ви от лекаря. Ако приемете прекалено много таблетки <ARCOXIA>, незабавно трябва да потърсите медицинска помощ.

Ако пропуснете да приемете <ARCOXIA >

Важно е да приемате <ARCOXIA> както е предписан от Вашия лекар. Ако пропуснете доза, просто продължете с нормалната схема на следващия ден. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства <ARCOXIA> може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Ако забележите някоя от следните прояви, трябва да спрете приема на <ARCOXIA> и незабавно да уведомите своя лекар:

- задух, болка в гърдите, или подуване на глезена или при влошаването им
- пожълтяване на кожата и очите (жълтеница) – това е проява на чернодробни проблеми
- силна и продължителна стомашна болка или черни изпражнения
- алергична реакция – може да включва кожни проблеми като язви или мехурчета, или оток на лицето, устните, езика или гърлото, което може да затрудни дишането

При лечение с <ARCOXIA> могат да се появят следните нежелани реакции:

Чести (при повече от 1 на 100 и по-малко от 1 на 10 души)

Слабост и умора, замайване, главоболие, грипоподобно състояние, диария, газове, гадене, нарушено храносмилане (диспепсия), стомашна болка или дискомфорт, киселини, промяна в кръвните изследвания свързани с черния дроб, подуване на краката и/или ходилата поради задръжка на течности (оток), повишено кръвно налягане, палпитации, кръвонасядане.

Нечести (при повече от 1 на 1000 и по-малко от 1 на 100 души)

Подуване на стомаха или червата, болка в гърдите, сърдечна недостатъчност, сърдечен пристъп, удар, мини удар (преходен исхемичен пристъп), нарушен сърдечен ритъм (предсърдно трептене), инфекция на горните дихателни пътища, високи нива на калий в кръвта, промени в кръвните или уринни изследвания свързани с бъбреците, промени в чревната проходимост, включително запек, сухота в устата, язви в устата, промяна на вкуса, гастроентерит, гастрит, стомашна язва, лошо Ви е (повръщане), синдром на раздразнените черва, възпаление на хранопровода, замъглено виждане, дразнене в окото и зачервяване, кървене от носа, звънящ шум в ушите, световъртеж, повишен или намален апетит, повишаване на телото, мускулни крампи/спазми, мускулна болка/схващане, нарушен сън, сънливост, тръпнене или мравучкане, тревожност, депресия, понижена мисловна способност, задух, кашлица, подуване на лицето, зачервяване на лицето, кожен обрив или сърбеж, инфекция на пикочните пътища.

Редки (при повече от 1 на 10,000 и по-малко от 1 на 1000 души)

Ниски кръвни нива на натрий.

Много редки (при по-малко от 1 на 10,000 души)

Алергични реакции (които може да са доста сериозни и да изискват медицинска помощ) включително уртикария, подуване на лицето, устните, езика и/или гърлото, което може да причини задух или трудно преглъщане, бронхоспазъм (свиркащи хрипове и задух), тежки кожни реакции, възпаление на стомашната лигавица или стомашни язви, които могат да бъдат тежки и с кървене,

чернодробни проблеми, сериозни бъбречни проблеми, силно повишение на кръвното налягане, объркване, виждане, чуване или усещане на неща, които не съществуват (халюцинации).

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ <ARCOXIA>

Съхранявайте на място, недостъпно за деца.

Не използвайте <ARCOXIA> след срока на годност отбелязан върху опаковката. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Бутилки: Съхранявайте в плътно затворена опаковка, за да предпазите от влага.

Блистери: Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да предпазите от влага.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа <ARCOXIA>

- Активното вещество е еторикоксиб. Всяка филмирана таблетка съдържа 30, 60, 90 или 120 mg еторикоксиб.
- Другите съставки са:
Сърцевина на таблетката: калциев хидрогенфосфат (обезводен), кроскармелоза натрий, магнезиев стеарат, микрокристална целулоза

Обвивка на таблетката: пчелен восък, лактоза монохидрат, хипромелоза, титаниев диоксид (E171), триацетин. Таблетките от 30-, 60- и 120 mg съдържат също индигокармин (E132) и жълт железен оксид (E172)

Как изглежда <ARCOXIA> и какво съдържа опаковката

<ARCOXIA> таблетки се предлагат в четири вида:

30 mg таблетки: Синьозелени, с форма на ябълка биконвексни таблетки с надпис '101' на едната страна и 'ACX 30' на другата страна.

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

90 mg таблетки: бели, с форма на ябълка, биконвексни таблетки с надпис '202' на едната страна и 'ARCOXIA 60' на другата страна.

120 mg таблетки: светлозелени, с форма на ябълка, биконвексни таблетки с надпис '204' на едната страна и 'ARCOXIA 60' на другата страна.

Видове опаковки:

30 mg

Опаковка със 7, и 28 таблетки в блистер

60, 90 и 120 mg

Опаковка с 2, 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 98 или 100 таблетки в блистери или 30 и 90 таблетки в бутилки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешително за продажба и производител

[Вижте Приложение I - Да се попълни съгласно националните изисквания]

{Име и адрес}

{тел.:}

{факс:}

{e-mail:}

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба в страните-членки на ЕЕО под следните имена:

Австрия	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg-Filmdabletten
Белгия	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg, comprimés pelliculés
България	ARCOXIA
Чехия	ARCOXIA 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg
Кипър	Arcoxia 30, 60, 90, 120 mg
Дания	Arcoxia
Естония	Arcoxia
Финландия	Arcoxia 30, 60, 90 ja 120 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Франция	Arcoxia 30 mg, comprimé pelliculé
Германия	ARCOXIA 30/60/90/120 mg Filmdabletten
Гърция	ARCOXIA 30mg, 60mg, 90mg, 120mg film-coated tablets
Унгария	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg filmdabletta
Исландия	Arcoxia
Ирландия	Arcoxia 30, 60, 90 or 120 mg film-coated tablets
Италия	Arcoxia 30, 60, 90, 120 mg compresse rivestite con fil
Латвия	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg un 120 mg apvalkotās tablets
Литва	Arcoxia 30, 60, 90, 120 mg plėvele dengtos tabletes
Люксембург	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg, comprimés pelliculés
Малта	ARCOXIA 30, 60, 90 or 120 mg film-coated tablets
Холандия	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg
Норвегия	Arcoxia
Полша	ARCOXIA 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg tabletki powlekane

Португалия	ARCOXIA 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg comprimidos revestidos por película
Румъния	ARCOXIA 60 mg, 90 mg, 120 mg, comprimate filmate
Словакия	ARCOXIA 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg
Словения	Arcoxia 30/60/90/120 mg filmsko obložene tablete
Испания	Arcoxia 30, 60, 90 y 120 mg comprimidos recubiertos con película
Швеция	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg och 120 mg filmdragerade tabletter
Обединено Кралство	ARCOXIA 30, 60, 90 or 120 mg film-coated tablets

Дата на последно одобрение на листовката (ММ/ГГГГ).

ПРИЛОЖЕНИЕ IV
УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Националните компетентни органи (НКО) гарантират изпълнението на следните условия от притежателите на разрешения за употреба:

- До всички медицински специалисти, които предписват еторикоксиб, трябва да се изпрати съгласно националната практика директно съобщение до медицинските специалисти (ДНРС). С тази информация медицинските специалисти се уведомяват за сърдечно-бъбречните рискове, свързани с Агсохiа, и тя трябва да бъде съгласувана с ДНРС, одобрено от СНМР.