

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Риксия, 30 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Риксия, 60 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Риксия, 90 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Риксия, 120 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: эторикокиб.

Риксия, 30 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 30 мг эторикокиба.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (см. раздел 4.4.).

Риксия, 60 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 60 мг эторикокиба.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (см. раздел 4.4.).

Риксия, 90 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 90 мг эторикокиба.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (см. раздел 4.4.).

Риксия, 120 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 120 мг эторикокиба.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Риксия, 30 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, сине-зелёного цвета с гравировкой E30 на одной стороне и гладкие с другой. На поперечном разрезе видны два слоя: ядро от белого до почти белого цвета и оболочка сине-зелёного цвета.

Риксия, 60 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, от зелёного до темно-зелёного цвета с гравировкой E60 на одной стороне и гладкие с другой. На поперечном разрезе видны два слоя: ядро от белого до почти белого цвета и оболочка от зелёного до темно-зелёного цвета.

Риксия, 90 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, от белого до почти белого цвета с гравировкой E90 на одной стороне и гладкие с другой. На поперечном разрезе ядро таблетки от белого до почти белого цвета.

Риксия, 120 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, от светло-зелёного до бледно-зелёного цвета с гравировкой E120 на одной стороне и гладкие с другой. На поперечном разрезе видны два слоя: ядро от белого до почти белого цвета и оболочка от светло-зелёного до бледно-зелёного цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Риксия показан к применению у взрослых и детей в возрасте от 16 лет для:

- симптоматической терапии остеоартрита, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, боли и воспаления, связанных с острым подагрическим артритом;
- краткосрочной терапии умеренной острой боли после стоматологических операций;
- лечения хронической боли в нижней части спины.

Решение о назначении селективного ингибитора циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) должно быть обосновано с учетом общих рисков для каждого конкретного пациента (см. разделы 4.3., 4.4.).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Так как риск осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы при применении селективных ингибиторов ЦОГ-2 может повышаться в зависимости от дозы и длительности терапии, должен применяться максимально возможный короткий курс и наименьшая эффективная суточная доза. Необходимо проведение периодической оценки потребности пациента в облегчении симптомов и его реакции на проводимую терапию (см. раздел 4.4.).

Остеоартрит

Рекомендуемая доза составляет 30 мг или 60 мг один раз в день.

Ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит

Рекомендуемая доза составляет 60 мг один раз в день. У некоторых пациентов с недостаточным облегчением симптомов приём увеличенной дозы 90 мг один раз в день может повысить эффективность. После стабилизации клинического состояния пациента целесообразно понизить дозу титрованием до 60 мг один раз в день. При отсутствии усиления терапевтического действия следует рассмотреть другие варианты лечения.

Хроническая боль в нижней части спины

Рекомендуемая доза составляет 60 мг один раз в день. Продолжительность лечения не должна превышать 12 недель.

Состояния, сопровождающиеся острой болью

Рекомендуемая доза составляет 90 мг или 120 мг один раз в день. Препарат Риксия следует

применять только в острый симптоматический период, ограниченный максимальной продолжительностью 8 дней для дозировки 120 мг.

Острый подагрический артрит

Рекомендуемая доза составляет 120 мг один раз в день.

Продолжительность применения препарата в дозе 120 мг составляет не более 8 дней.

Острая боль после стоматологических операций

Рекомендуемая доза составляет 90 мг один раз в день. При лечении острой боли после стоматологических операций препарат Риксия следует применять только в острый симптоматический период, ограниченный максимальной продолжительностью 3 дня.

Дозы, превышающие рекомендованные для каждого показания, либо не обладают дополнительной эффективностью, либо не изучались. Таким образом:

- суточная доза при остеоартрите не должна превышать 60 мг;
- суточная доза при ревматоидном артрите не должна превышать 90 мг;
- суточная доза при анкилозирующем спондилите не должна превышать 90 мг;
- суточная доза при хронической боли в нижней части спины не должна превышать 60 мг; максимальная продолжительность лечения ограничена периодом 12 недель;
- суточная доза при остром подагрическом артрите не должна превышать 120 мг; максимальная продолжительность лечения ограничена периодом 8 дней;
- суточная доза для купирования боли после стоматологических операций не должна превышать 90 мг; максимальная продолжительность лечения ограничена периодом 3 дней.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы у пациентов пожилого возраста не требуется. Как и при применении других препаратов у пациентов пожилого возраста, при применении препарата Риксия следует соблюдать осторожность (см. раздел 4.4).

Пациенты с почечной недостаточностью

Коррекции дозы у пациентов с клиренсом креатинина ≥ 30 мл/мин не требуется (см. раздел 5.2.). Применение эторикоксиба у пациентов с клиренсом креатинина < 30 мл/мин противопоказано (см. разделы 4.3., 4.4.).

Пациенты с нарушением функции печени

Независимо от показания к применению препарата пациентам с нарушениями функции печени легкой степени тяжести (5 – 6 баллов по шкале Чайлд-Пью) не следует превышать дозу 60 мг один раз в день, пациентам с нарушениями функции печени средней степени тяжести (7 – 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) – 30 мг один раз в день.

Рекомендуется соблюдать осторожность при применении препарата Риксия у пациентов с нарушениями функции печени средней степени тяжести, так как клинический опыт применения эторикоксиба у данной группы пациентов ограничен. В связи с отсутствием клинического опыта применения эторикоксиба у пациентов с тяжёлыми нарушениями

функции печени (≥ 10 баллов по шкале Чайлд-Пью) (препарат Риксия противопоказан для данной группы пациентов (см. разделы 4.3., 4.4., 5.2.).

Дети

Препарат Риксия противопоказан у детей и подростков в возрасте до 16 лет (см. раздел 4.3.).

Способ применения

Внутри, независимо от приёма пищи, запивая небольшим количеством воды.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к эторикоксибу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, активное желудочно-кишечное кровотечение;
- Полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, острого ринита, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух, и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или непереносимости других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) (в том числе в анамнезе);
- Беременность и лактация;
- Тяжёлые нарушения функции печени (сывороточный альбумин < 25 г/л или ≥ 10 баллов по шкале Чайлд-Пью) (см. разделы 4.4. и 5.2.);
- Тяжёлая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин.);
- Детский возраст до 16 лет;
- Воспалительные заболевания кишечника;
- Хроническая сердечная недостаточность (II – IV функциональный класс по NYHA);
- Неконтролируемая артериальная гипертензия, при которой показатели артериального давления стойко превышают 140/90 мм рт. ст.;
- Подтвержденная ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических артерий и/или цереброваскулярные заболевания;
- Подтвержденная гиперкалиемия;
- Прогрессирующие заболевания почек.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Следует соблюдать осторожность при применении препарата у следующих групп пациентов:

- пациенты с повышенным риском развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) вследствие приёма НПВП; пациенты пожилого возраста, одновременно принимающие другие НПВП, в том числе ацетилсалициловую кислоту, или пациенты с заболеваниями ЖКТ в анамнезе, такими как язвенная болезнь и желудочно-кишечные кровотечения;
- пациенты, имеющие в анамнезе факторы риска сердечно-сосудистых осложнений, такие

ббет, артериальная гипертензия, кур

- ббет, артериальная гипертензия, кур

ббет, артериальная гипертензия, кур

- ббет, артериальная гипертензия, кур

ббет, артериальная гипертензия, кур

ббет, артериальная гипертензия, кур

ббет, артериальная гипертензия, кур

ббет, артериальная гипертензия, кур

ббет, артериальная гипертензия, кур

ббет, артериальная гипертензия, кур

ббет, артериальная гипертензия, кур

заболеваний при приёме эторикоксиба может увеличиваться при увеличении дозы и продолжительности применения, необходимо выбирать как можно более короткую продолжительность применения и самую низкую эффективную суточную дозу. Необходимо периодически оценивать потребность пациента в симптоматическом лечении и ответ на терапию, особенно для пациентов с остеоартритом (см. разделы 4.2., 4.3., 4.8., 5.1.).

Пациентам с известными факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений (артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, курение) следует назначать эторикоксиб только после тщательной оценки пользы и риска (см. раздел 5.1.).

Селективные ингибиторы ЦОГ-2 не являются заменой ацетилсалициловой кислоты при профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, поскольку не оказывают влияния на агрегацию тромбоцитов, поэтому не следует прекращать применение антиагрегантных препаратов (см. разделы 4.5., 5.1.).

Влияние на функцию почек

Почечные простагландины могут играть компенсаторную роль в поддержании почечной перфузии. При наличии условий, отрицательно влияющих на почечную перфузию, применение эторикоксиба может вызвать уменьшение образования простагландинов и снижение почечного кровотока, и таким образом нарушить функцию почек. Самый большой риск развития данной реакции существует для пациентов со значительным снижением функции почек, декомпенсированной сердечной недостаточностью или циррозом в анамнезе. У таких пациентов необходимо осуществлять контроль функции почек.

Задержка жидкости, отеки и артериальная гипертензия

Как и в случае применения других препаратов, ингибирующих синтез простагландинов, у пациентов, применяющих эторикоксиб, наблюдались задержка жидкости, отёк и артериальная гипертензия.

Применение всех НПВП, включая эторикоксиб, может быть связано с возникновением или рецидивом хронической сердечной недостаточности. Информация о зависимости эффекта эторикоксиба от дозы приведена в разделе 5.1. Следует соблюдать осторожность при назначении эторикоксиба пациентам, у которых в анамнезе имеются сердечная недостаточность, нарушение функции левого желудочка или артериальная гипертензия, а также пациентам с уже имеющимися отёками, возникшими по любой другой причине. При появлении клинических признаков ухудшения состояния у таких пациентов следует предпринять соответствующие меры, включая отмену эторикоксиба.

Применение эторикоксиба, особенно в высоких дозах, может быть связано с более частой и тяжёлой артериальной гипертензией, чем при применении некоторых других НПВП и селективных ингибиторов ЦОГ-2. Во время лечения эторикоксибом следует обратить особое внимание на контроль артериального давления (см. раздел 4.3.), которое следует контролировать в течение двух недель после начала лечения и периодически в дальнейшем. При значительном повышении артериального давления необходимо рассмотреть альтернативное лечение.

Влияние на функцию печени

В клинических исследованиях продолжительностью до одного года приблизительно у 1 % пациентов, получавших лечение эторикоксибом в дозах 30 мг, 60 мг и 90 мг в сутки, наблюдалось повышение активности аланинаминотрансферазы и/или

аспартаминотрансферазы (приблизительно в три и более раз относительно верхней границы нормы).

Следует наблюдать за состоянием всех пациентов с симптомами и/или признаками дисфункции печени, а также пациентов с патологическими показателями функции печени. В случае выявления постоянных отклонений показателей функции печени (в три раза выше верхнего предела нормы) применение эторикоксиба должно быть прекращено.

Общие указания

Если во время лечения у пациента наблюдается ухудшение функции какой-либо из систем органов, указанных выше, следует предпринять соответствующие меры и рассмотреть вопрос об отмене эторикоксиба. При применении эторикоксиба у пациентов пожилого возраста и у пациентов с нарушением функции почек, печени или сердца необходимо соответствующее медицинское наблюдение.

С осторожностью следует начинать лечение эторикоксибом у пациентов с дегидратацией. Перед началом применения эторикоксиба рекомендуется провести регидратацию.

Во время постмаркетингового наблюдения при применении НПВП и некоторых селективных ингибиторов ЦОГ-2 очень редко сообщалось о развитии серьезных кожных реакций. Некоторые из них (в т. ч. эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз) были с летальным исходом (см. раздел 4.8.). Риск развития таких реакций наиболее высок в начале терапии, в большинстве случаев в течение первого месяца лечения. Сообщалось о развитии серьезных реакций гиперчувствительности, таких как анафилаксия и ангионевротический отёк, у пациентов, получавших эторикоксиб (см. раздел 4.8.).

Применение некоторых селективных ингибиторов ЦОГ-2 сопровождалось повышенным риском развития кожных реакций у пациентов с какой-либо лекарственной аллергией в анамнезе. Эторикоксиб должен быть отменен при первом появлении кожной сыпи, поражений слизистой оболочки или любого другого признака гиперчувствительности.

Применение эторикоксиба может маскировать лихорадку или другие признаки воспаления.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении эторикоксиба с варфарином или другими пероральными антикоагулянтами (см. раздел 4.5.).

Применение эторикоксиба, как и других препаратов, ингибирующих ЦОГ-2 и синтез простагландинов, не рекомендуется женщинам, которые планируют беременность (см. разделы 4.6., 5.1.).

Вспомогательные вещества

Препарат содержит лактозы моногидрат. Пациенты с такими редкими врождёнными заболеваниями, как непереносимость лактозы, врождённая недостаточность лактазы и нарушение всасывания глюкозы-галактозы, не должны применять данный препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Фармакодинамическое взаимодействие

Пероральные антикоагулянты (варфарин)

У пациентов, состояние которых стабилизировано при длительной терапии варфарином,

приём эторикоксиба в дозе 120 мг в день сопровождался увеличением международного нормализованного отношения (МНО) протромбинового времени примерно на 13%. У пациентов, получающих пероральные антикоагулянты, следует тщательно контролировать показатели МНО протромбинового времени, в особенности в первые несколько дней в начале терапии эторикоксибом или при изменении его дозы.

Диуретические препараты, ингибиторы АПФ и антагонисты ангиотензина II

НПВП могут ослаблять эффект диуретиков и других антигипертензивных препаратов. У некоторых пациентов с нарушением функции почек (например, у пациентов с дегидратацией или у пациентов пожилого возраста с нарушенной функцией почек) одновременное применение ингибитора АПФ или антагониста рецепторов ангиотензина II и препаратов, ингибирующих ЦОГ, может приводить к дополнительному ухудшению функции почек, включая возможное развитие острой почечной недостаточности, которая обычно носит обратимый характер. Следует учитывать возможность возникновения таких взаимодействий у пациентов, которые принимают эторикоксиб одновременно с ингибиторами АПФ или с антагонистами рецепторов ангиотензина II. Такую комбинацию следует назначать с осторожностью, особенно пациентам пожилого возраста. В начале комбинированного лечения, а также с определенной периодичностью в дальнейшем следует провести восполнение дефицита жидкости и рассмотреть вопрос мониторинга функции почек.

Ацетилсалициловая кислота

В исследовании с участием здоровых добровольцев эторикоксиб в дозе 120 мг в день в равновесном состоянии не влиял на антитромбоцитарную активность ацетилсалициловой кислоты (81 мг один раз в день). Эторикоксиб можно применять одновременно с ацетилсалициловой кислотой в низких дозах, предназначенных для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Однако одновременное назначение низких доз ацетилсалициловой кислоты и эторикоксиба может привести к увеличению частоты язвенного поражения ЖКТ и других осложнений по сравнению с приёмом одного эторикоксиба. Одновременное применение эторикоксиба с ацетилсалициловой кислотой в дозах, превышающих рекомендованные для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, а также с другими НПВП не рекомендуется (см. разделы 4.4., 5.1.).

Циклоспорин и такролимус

Взаимодействие эторикоксиба с этими препаратами не изучалось, однако одновременное применение НПВП с циклоспорином и такролимусом может усиливать нефротоксический эффект циклоспорина или такролимуса. При одновременном применении эторикоксиба с любым из этих препаратов следует контролировать функцию почек.

Фармакокинетическое взаимодействие

Влияние эторикоксиба на фармакокинетику других лекарственных препаратов

Литий

НПВП уменьшают выведение лития почками и, следовательно, повышают концентрацию лития в плазме крови. При необходимости проводят частый контроль концентрации лития в крови и корректируют дозу лития в период одновременного применения с НПВП, а также при отмене НПВП.

Метотрексат

В двух исследованиях изучались эффекты эторикоксиба в дозах 60, 90 и 120 мг, применяемого один раз в день в течение семи дней у пациентов, получавших один раз в неделю метотрексат в дозе от 7,5 до 20 мг по поводу ревматоидного артрита. Эторикоксиб в дозах 60 и 90 мг не оказывал влияния на концентрацию в плазме или почечный клиренс метотрексата. В одном исследовании эторикоксиб в дозе 120 мг не оказывал влияния на концентрацию в плазме (по измерению AUC) или почечный клиренс метотрексата, а в другом исследовании эторикоксиб в дозе 120 мг повышал концентрацию метотрексата в плазме на 28 %, а почечный клиренс метотрексата снижался на 13 %. При одновременном назначении эторикоксиба и метотрексата следует вести наблюдение на предмет возможного появления токсических эффектов метотрексата.

Пероральные контрацептивы

Приём эторикоксиба в течение 21 дня в дозе 60 мг с пероральными контрацептивами, содержащими 35 мкг этинилэстрадиола (ЭЭ) и от 0,5 до 1 мг норэтиндрона, увеличивает равновесную AUC_{0-24ч} для ЭЭ на 37 %. Приём эторикоксиба в дозе 120 мг с вышеуказанными пероральными контрацептивами (одновременно или с интервалом в 12 часов) увеличивает равновесную AUC_{0-24ч} для ЭЭ на 50 – 60 %. Это увеличение концентрации ЭЭ следует принимать во внимание при выборе соответствующего перорального контрацептива для одновременного применения с эторикоксибом. Подобный факт может приводить к увеличению частоты развития нежелательных явлений (НЯ), связанных с применением пероральных контрацептивов (например, венозных тромбозов у женщин из группы риска).

Заместительная гормональная терапия (ЗГТ)

Назначение эторикоксиба в дозе 120 мг одновременно с препаратами для ЗГТ, содержащими конъюгированные эстрогены в дозе 0,625 мг, в течение 28 дней увеличивает среднее значение равновесной AUC_{0-24ч} неконъюгированного эстрогена (41 %), эквилина (76 %) и 17-β-эстрадиола (22 %). Влияние доз эторикоксиба, рекомендованных для длительного применения (30, 60 и 90 мг), не изучалось. Эторикоксиб в дозе 120 мг изменял экспозицию (AUC_{0-24ч}) данных эстрогенных компонентов менее чем вдвое по сравнению с монотерапией препаратом, содержащим конъюгированные эстрогены, при увеличении дозы последнего с 0,625 до 1,25 мг. Клиническое значение таких повышений неизвестно. Применение комбинации эторикоксиба и препарата, содержащего более высокие дозы конъюгированных эстрогенов, не изучалось. Повышение концентрации эстрогенов следует принимать во внимание при выборе гормонального препарата для применения в период постменопаузы при одновременном назначении с эторикоксибом, поскольку увеличение экспозиции эстрогенов может повышать риск развития НЯ, связанных с ЗГТ.

Преднизон/преднизолон

В исследованиях лекарственных взаимодействий эторикоксиб не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику преднизона/преднизолона.

Дигоксин

При применении эторикоксиба в дозе 120 мг один раз в день в течение 10 дней у здоровых добровольцев не наблюдалось изменения значения равновесной AUC_{0-24ч} дигоксина в плазме крови или влияния на выведение дигоксина почками. Было отмечено увеличение показателя C_{max} дигоксина (приблизительно на 33%). Такое повышение, как правило, не является

существенным у большинства пациентов. Однако при одновременном применении эторикоксиба и дигоксина следует наблюдать за состоянием пациентов с высоким риском развития токсического действия дигоксина.

Влияние эторикоксиба на препараты, метаболизирующиеся сульфотрансферазами

Эторикоксиб является ингибитором сульфотрансферазы человека (в частности SULT1E1) и может повышать концентрации этинилэстрадиола в сыворотке крови. В связи с тем, что в настоящее время получены ограниченные данные о влиянии различных сульфотрансфераз, а их клиническая значимость для применения многих препаратов еще изучается, целесообразно с осторожностью назначать эторикоксиб одновременно с другими препаратами, метаболизирующимися в основном сульфотрансферазами человека (например, пероральный сальбутамол и миноксидил).

Влияние эторикоксиба на препараты, метаболизирующиеся изоферментами системы цитохромов

На основании результатов исследований *in vitro* не ожидается, что эторикоксиб будет ингибировать изоферменты цитохрома P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4. В исследовании с участием здоровых добровольцев ежедневное применение эторикоксиба в дозе 120 мг не оказывало влияния на активность изофермента CYP3A4 в печени, согласно результатам эритромицинового дыхательного теста.

Влияние других препаратов на фармакокинетику эторикоксиба

Основной путь метаболизма эторикоксиба зависит от ферментов системы цитохромов. Изофермент CYP3A4 способствует метаболизму эторикоксиба *in vivo*. Исследования *in vitro* дают основания полагать, что изоферменты CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 и CYP2C19 также могут катализировать основной путь метаболизма, но их количественные характеристики *in vivo* не изучались.

Кетоконазол

Кетоконазол является мощным ингибитором изофермента CYP3A4. При назначении кетоконазола здоровым добровольцам в дозе 400 мг один раз в сутки в течение 11 дней он не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику одной дозы эторикоксиба 60 мг (увеличение AUC на 43 %).

Вориконазол и миконазол

Одновременное назначение эторикоксиба и сильных ингибиторов изофермента CYP3A4 (вориконазола перорально или миконазола в виде геля перорально) вызывало небольшое увеличение экспозиции эторикоксиба, которое на основании опубликованных данных не было признано клинически значимым.

Рифампицин

Одновременное назначение эторикоксиба и рифампицина (мощного индуктора системы цитохромов) приводило к снижению концентрации эторикоксиба в плазме крови на 65%. Такое взаимодействие может сопровождаться рецидивом симптомов при одновременном применении эторикоксиба с рифампицином. Эти данные могут указывать на необходимость повышения дозы, однако применять эторикоксиб в дозах, которые превышают рекомендованные для каждого показания (см. раздел 4.2.) не рекомендовано, поскольку комбинированное применение рифампицина и эторикоксиба в таких дозах не изучалось.

Антациды

Антациды не оказывают клинически значимого действия на фармакокинетику эторикоксиба.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Клинических данных о применении эторикоксиба в период беременности нет. В исследованиях на животных наблюдалось токсическое действие на репродуктивную систему. Потенциальный риск у женщин в период беременности неизвестен. Применение эторикоксиба, как и других препаратов, ингибирующих синтез простагландинов, может приводить к подавлению сокращений матки и в последнем триместре беременности – к преждевременному закрытию артериального протока у плода. Эторикоксиб противопоказан в период беременности. Если у женщины в период лечения наступила беременность, эторикоксиб необходимо отменить. Случаи почечной дисфункции плода, которые приводили к уменьшению объема амниотической жидкости (маловодие), были зарегистрированы у беременных женщин, получавших нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) на 20-й неделе беременности или позже. В некоторых случаях это может привести к неонатальной почечной дисфункции. Такие эффекты могут возникать вскоре после начала лечения НПВП; маловодие часто обратимо после прекращения лечения.

Лактация

Неизвестно выделяется ли эторикоксиб с молоком у человека. У лактирующих крыс эторикоксиб выделяется с молоком. Женщины, которые принимают эторикоксиб, должны прекратить грудное вскармливание.

Фертильность

Применение эторикоксиба, как и других лекарственных препаратов, о которых известно, что они ингибируют ЦОГ-2, не рекомендуется женщинам, которые планируют беременность.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Риксия оказывает слабое влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Пациенты, у которых во время применения эторикоксиба отмечались случаи пространственной дезориентации, головокружения или сонливости, должны воздержаться от управления транспортными средствами и работы с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Безопасность применения эторикоксиба оценивалась в клинических исследованиях, включавших 9295 участников, в том числе 6757 пациентов с остеоартрозом (ОА), ревматоидным артритом (РА), хронической болью в нижней части спины и анкилозирующим спондилитом (приблизительно 600 пациентов с ОА или РА получали лечение на протяжении одного года или дольше).

В клинических исследованиях профиль нежелательных эффектов был сходным у пациентов с ОА или РА, которые принимали эторикоксиб на протяжении одного года или дольше.

В клиническом исследовании острого подагрического артрита пациенты получали эторикоксиб в дозе 120 мг один раз в день в течение восьми дней. Профиль нежелательных эффектов в этом исследовании был в целом таким же, как и в объединенных исследованиях ОА, РА и хронической боли в нижней части спины.

В Программе по оценке безопасности в отношении сердечно-сосудистой системы, обобщающей данные трёх активно-контролируемых исследований, 17412 пациентов с ОА или РА получали эторикоксиб (60 мг или 90 мг) в среднем в течение 18 месяцев (см. раздел 5.1.).

В клинических исследованиях острой послеоперационной боли, связанной с проведением стоматологической операции, в которых 614 пациентов получали эторикоксиб в дозе 90 мг или 120 мг, профиль нежелательных эффектов в этих исследованиях в целом был сходным с профилем в объединенных исследованиях ОА, РА и хронической боли в нижней части спины.

Табличное резюме нежелательных реакций

Следующие нежелательные реакции были зарегистрированы с большей частотой при применении препарата, чем при применении плацебо, в клинических исследованиях, включавших пациентов с ОА, РА, хронической болью в нижней части спины или с анкилозирующим спондилитом, которые принимали эторикоксиб в дозе 30 мг, 60 мг или 90 мг с повышением дозы до рекомендуемой в течение 12 недель, в исследованиях Программы MEDAL (см. раздел 5.1.) продолжительностью до 3,5 лет, в краткосрочных исследованиях острой боли в течение до 7 дней, а также в ходе постмаркетингового применения.

Класс система/орган	Нежелательная реакция	Категория частоты ¹
<i>Инфекции и паразитарные заболевания</i>	альвеолярный остит	часто
	гастроэнтерит, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящего тракта	нечасто
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	анемия (в основном в результате желудочно-кишечного кровотечения), лейкопения, тромбоцитопения	нечасто
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	реакции гиперчувствительности ^{2,4}	нечасто
	ангионевротический отёк/ анафилактические/ анафилактоидные реакции, включая шок ²	редко
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	отёки/задержка жидкости	часто
	снижение или усиление аппетита, увеличение массы тела	нечасто
<i>Психические нарушения</i>	тревога, депрессия, нарушения концентрации, галлюцинации ²	нечасто
	спутанность сознания ² , беспокойство ²	редко
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	головокружение, головная боль	часто
	нарушение вкуса, бессонница, парестезия/гипестезия, сонливость	нечасто

Класс система/орган	Нежелательная реакция	Категория частоты ¹
	внутричерепное кровоизлияние ⁶	частота неизвестна
Нарушения со стороны органа зрения	нечёткость зрения, конъюнктивит	нечасто
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения	звон в ушах, вертиго	нечасто
Нарушения со стороны сердца	ощущение сердцебиения, аритмия ²	часто
	фибрилляция предсердий, тахикардия ² , хроническая сердечная недостаточность, неспецифические изменения на ЭКГ, стенокардия ² , инфаркт миокарда ⁵	нечасто
Нарушения со стороны сосудов	гипертензия	часто
	«приливы», нарушение мозгового кровообращения ⁵ , транзиторная ишемическая атака, гипертонический криз ² , васкулит ²	нечасто
	тромбоз глубоких вен	частота неизвестна
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	бронхоспазм ²	часто
	кашель, одышка, носовое кровотечение	нечасто
	легочная эмболия	частота неизвестна
Желудочно-кишечные нарушения	боль в животе	очень часто
	запор, метеоризм, гастрит, изжога/гастроэзофагеальный рефлюкс, диарея, диспепсия/дискомфорт в эпигастрии, тошнота, рвота, эзофагит, язвы слизистой оболочки полости рта	часто
	вздутие живота, изменение перистальтики кишечника, сухость слизистой оболочки полости рта, гастродуоденальная язва, язва желудка, включая желудочно-кишечные перфорации и кровотечения, синдром раздражённого кишечника, панкреатит ²	нечасто
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	повышение активности АЛТ, повышение активности АСТ	часто
	гепатит ²	редко

Класс система/орган	Нежелательная реакция	Категория частоты ¹
	печёночная недостаточность ² , желтуха ²	редко ³
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	экхимоз	часто
	отёчность лица, зуд, сыпь, эритема ² , крапивница ²	нечасто
	синдром Стивенса-Джонсона ² , токсический эпидермальный некролиз ² , фиксированная лекарственная эритема ²	редко ³
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	спазмы/судороги мышц, скелетно-мышечная боль/скованность	нечасто
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	протеинурия, повышение креатинина в сыворотке крови, декомпенсированная почечная недостаточность / почечная недостаточность ²	нечасто
Общие нарушения и реакции в месте введения	астения/слабость, гриппоподобный синдром	часто
	боль в грудной клетке	нечасто
Лабораторные и инструментальные данные	повышение азота мочевины крови, повышение креатинфосфокиназы, гиперкалиемия, повышение мочевой кислоты	нечасто
	снижение натрия в крови	редко

¹ Категория частоты: установлена для каждого термина нежелательной реакции по частоте возникновения, зарегистрированной в базе данных клинических исследований: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$). Частота неизвестна (не может быть установлена на основании доступных данных). Частота нежелательных реакций, которые сообщались во время постмаркетингового применения, не может быть определена, поскольку реакции регистрировались на основании спонтанных сообщений.

² Данная нежелательная реакция была зарегистрирована в ходе постмаркетингового наблюдения. Частота сообщений для нее оценивается на основании наиболее высокой частоты, наблюдавшейся по данным клинических исследований, объединенных в зависимости от показания к применению и утвержденной дозы.

³ Частотная категория «Редко» была определена в соответствии с руководством (версия 2, сентябрь 2009 г.) для Общей Характеристики Препарата (SmPC) на основании расчетной верхней границы 95% доверительного интервала для 0 событий, учитывая количество пациентов, получавших эторикокиб в анализе данных III фазы, объединенных в зависимости от дозы и показания к применению (n=15470).

⁴ Гиперчувствительность включает термины «аллергия», «лекарственная аллергия», «гиперчувствительность к лекарственному средству», «гиперчувствительность», «гиперчувствительность неуточненная», «реакция гиперчувствительности» и «неспецифическая аллергия».

⁵ По результатам данных анализа долгосрочных плацебо-контролируемых и активно-контролируемых клинических исследований при применении селективных ингибиторов ЦОГ-2 повышается риск развития серьезных артериальных тромботических явлений, включая инфаркт миокарда и инсульт. Исходя из имеющихся данных, маловероятно, что абсолютный риск развития данных явлений превышает 1% в год (нечасто).

Класс система/орган	Нежелательная реакция	Категория частоты ¹
⁶ Внутречерепное кровоизлияние наблюдалось у пациентов с дополнительными факторами риска, такими как гипертензия, тромбоцитопения и применение варфарина.		

Следующие серьёзные нежелательные реакции были зарегистрированы в связи с приёмом НПВП и не могут быть исключены для эторикоксиба: нефротоксичность, включая интерстициальный нефрит и нефротический синдром.

Дети

Препарат не предназначен для применения у детей младше 16 лет.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 109074, Москва, Славянская площадь д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (499) 578-02-30; +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.roszdravnadzor.ru/>

4.9. Передозировка

В клинических исследованиях приём эторикоксиба в разовой дозе до 500 мг или многократный приём до 150 мг/день в течение 21 дня не вызывал существенных токсических эффектов. Были получены сообщения об острой передозировке эторикоксибом, однако в большинстве случаев о нежелательных реакциях не сообщалось.

Симптомы

Наиболее частые нежелательные реакции соответствовали профилю безопасности эторикоксиба (например, нарушения со стороны ЖКТ, кардиоренальные явления).

Лечение

В случае передозировки целесообразно применять обычные поддерживающие меры, такие как: удаление не всосавшегося препарата из ЖКТ, клиническое наблюдение и, при необходимости, поддерживающая терапия. Эторикоксиб не выводится при гемодиализе, выведение эторикоксиба при перитонеальном диализе не изучалось.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП); коксибы.

Код АТХ: M01AH05

Механизм действия и фармакодинамические эффекты (ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Эторикоксиб при пероральном приёме в терапевтических концентрациях является селективным ингибитором ЦОГ-2. В клинических фармакологических исследованиях эторикоксиб дозозависимо ингибировал ЦОГ-2, не оказывая влияния на ЦОГ-1 при применении суточной дозы до 150 мг. Препарат не ингибирует синтез простагландинов в слизистой оболочке желудка и не влияет на функцию тромбоцитов.

ЦОГ отвечает за образование простагландинов. Выделены две изоформы циклооксигеназы – ЦОГ-1 и ЦОГ-2. ЦОГ-2 представляет собой изофермент, который индуцируется под действием различных противовоспалительных медиаторов и рассматривается как основной фермент, отвечающий за синтез простагландинных медиаторов боли, воспаления и лихорадки. ЦОГ-2 участвует в процессах овуляции, имплантации и закрытия артериального протока, регуляции функции почек и центральной нервной системы (индукция лихорадки, ощущения боли, когнитивная функция), а также может играть определенную роль в процессе заживления язв. ЦОГ-2 была обнаружена в тканях, окружающих язвы желудка у человека, но ее значение для заживления язвы не установлено.

Клиническая эффективность и безопасность

У пациентов с остеоартритом эторикоксиб при применении в дозе 60 мг один раз в день обеспечивал достоверное уменьшение боли и улучшение оценки своего состояния пациентами. Эти благоприятные эффекты наблюдались уже на второй день лечения и сохранялись в течение 52 недель. Исследования эторикоксиба при применении в дозе 30 мг один раз в день (с использованием сходных методов оценки) продемонстрировали эффективность по сравнению с плацебо в течение периода лечения продолжительностью 12 недель. В исследовании, проводимом с целью определения оптимальной дозы, эторикоксиб при применении в дозе 60 мг продемонстрировал достоверно более выраженное улучшение, чем в дозе 30 мг, для всех трёх первичных конечных точек через 6 недель лечения. Доза 30 мг не изучалась при остеоартрите суставов кистей рук.

У пациентов с ревматоидным артритом эторикоксиб при применении в дозе 90 мг один раз в день обеспечивал достоверное уменьшение боли и воспаления и улучшение подвижности. Эти благоприятные эффекты сохранялись в течение периода лечения продолжительностью 12 недель.

У пациентов с острым подагрическим артритом эторикоксиб при применении в дозе 120 мг один раз в день в течение периода лечения продолжительностью восемь дней уменьшал умеренную и сильную боль в суставах и воспаление. Эффективность была сравнима с эффективностью индометацина при применении его в дозе 50 мг три раза в день. Уменьшение боли отмечалось уже через четыре часа после начала лечения.

У пациентов с анкилозирующим спондилитом эторикоксиб при применении в дозе 90 мг один раз в день обеспечивал достоверное уменьшение боли в спине, воспаления, ригидности, а также улучшение функций. Клиническая эффективность эторикоксиба наблюдалась уже на второй день лечения и сохранялась в течение периода лечения продолжительностью 52 недели. По результатам другого исследования эффективность эторикоксиба в дозе 60 мг и 90 мг один раз в день была сопоставима с эффективностью напроксена при его применении в дозе 1000 мг один раз в день.

В клиническом исследовании по изучению боли после стоматологических операций

эторикоксиб в дозе 90 мг назначали один раз в день в течение трёх дней. В подгруппе пациентов с умеренной болью (при исходной оценке) эторикоксиб при применении в дозе 90 мг оказывал такой же обезболивающий эффект, как и ибупрофен в дозе 600 мг (16,11 в сравнении с 16,39; $P=0,722$), и превосходил по эффективности комбинацию парацетамол/кодеин в дозе 600 мг/60 мг (11,00, $P<0,001$) и плацебо (6,84, $P<0,001$) согласно общей оценке уменьшения боли в течение первых 6 часов (TOPAR6). Доля пациентов, которым потребовались обезболивающие препараты быстрого действия в течение первых 24 часов после приёма исследуемых препаратов, составила 40,8 % при применении эторикоксиба в дозе 90 мг, 25,5 % при применении ибупрофена в дозе 600 мг каждые 6 часов и 46,7 % при применении комбинации парацетамол/кодеин в дозе 600 мг/60 мг каждые 6 часов по сравнению с 76,2 % в группе плацебо. В этом исследовании медиана начала действия (ощутимое уменьшение боли) при применении эторикоксиба в дозе 90 мг составила 28 минут после приёма препарата.

Программа MEDAL (Многонациональная Программа Оценки Долгосрочного Назначения Эторикоксиба и Диклофенака при Артрите)

Программа MEDAL представляла собой проспективную программу оценки безопасности на основании сердечно-сосудистых явлений по объединенным данным трёх рандомизированных двойных слепых активно-контролируемых исследований: MEDAL, EDGE II и EDGE.

Длительность программы MEDAL определялась достижением конечных точек (сердечно-сосудистых явлений). В исследования были включены 17804 пациента с остеоартритом и 5700 пациентов с ревматоидным артритом, получавших эторикоксиб в дозе 60 мг (остеоартрит) или 90 мг (остеоартрит и ревматоидный артрит) или диклофенак в дозе 150 мг в день в среднем в течение 20,3 месяца (максимум 42,3 месяца, медиана 21,3 месяца). В данной программе регистрировали только серьезные НЯ и случаи выбывания вследствие любых НЯ.

В исследованиях EDGE и EDGE II сравнивали желудочно-кишечную переносимость эторикоксиба и диклофенака. В исследование EDGE были включены 7111 пациентов с остеоартритом, получавших эторикоксиб в дозе 90 мг в день (в 1,5 раза больше дозы, рекомендуемой при остеоартрите) или диклофенак в дозе 150 мг в день в среднем в течение 9,1 месяца (максимум 16,6 месяца, медиана 11,4 месяца). В исследование EDGE II были включены 4086 пациентов с ревматоидным артритом, получавших эторикоксиб в дозе 90 мг в день или диклофенак в дозе 150 мг в день в среднем в течение 19,2 месяцев (максимум 33,1 месяца, медиана 24 месяца).

В объединенной программе MEDAL 34701 пациенты с остеоартритом или ревматоидным артритом получали лечение в среднем в течение 17,9 месяца (максимум 42,3 месяца, медиана 16,3 месяца), около 12800 пациентов получали лечение в течение более 24 месяцев. У включенных в программу MEDAL пациентов при исходной оценке был зарегистрирован широкий спектр сердечно-сосудистых и желудочно-кишечных факторов риска. Были исключены пациенты с недавно перенесенным инфарктом миокарда, а также с аортокоронарным шунтированием или чрескожным коронарным вмешательством в течение 6 месяцев перед включением в исследование. В исследованиях разрешалось применять гастропротекторы и низкие дозы аспирина.

Общая безопасность

Не было обнаружено достоверных различий между эторикоксибом и диклофенаком в отношении частоты развития тромботических сердечно-сосудистых явлений.

Кардиоренальные НЯ чаще наблюдались при назначении эторикоксиба, чем при назначении диклофенака; данный эффект был дозозависимым (отдельные результаты представлены ниже). Нежелательные явления со стороны ЖКТ и печени достоверно чаще наблюдались при назначении диклофенака, чем при назначении эторикоксиба. Частота НЯ в исследованиях EDGE и EDGE II, а также НЯ, признанных серьезными или потребовавших отмены лечения, в исследовании MEDAL была выше при назначении эторикоксиба, чем при назначении диклофенака.

Результаты оценки безопасности в отношении сердечно-сосудистой системы

Частота подтвержденных серьезных тромботических сердечно-сосудистых НЯ (включавших сердечные, цереброваскулярные и периферические сосудистые явления) была сопоставимой между группами, получавшими эторикоксиб или диклофенак (данные приведены в таблице ниже). По частоте тромботических явлений не было выявлено статистически значимых различий между эторикоксибом и диклофенаком во всех проанализированных подгруппах, включая категории пациентов в диапазоне исходного сердечно-сосудистого риска. Относительный риск для подтвержденных серьезных тромботических сердечно-сосудистых НЯ был сходным для эторикоксиба (при приеме в дозе 60 мг или 90 мг) и диклофенака (при приеме в дозе 150 мг).

	Эторикоксиб (N=16819) 25836 пациенто-лет	Диклофенак (N=16483) 24766 пациенто-лет	Сравнение между видами лечения
	Частота¹ (95% ДИ)	Частота¹ (95% ДИ)	Относительный риск (95% ДИ)
<i>Подтвержденные тромботические сердечно-сосудистые серьезные НЯ</i>			
При выполнении требований протокола	1,24 (1,11, 1,38)	1,30 (1,17, 1,45)	0,95 (0,81, 1,11)
В зависимости от назначенного лечения	1,25 (1,14, 1,36)	1,19 (1,08, 1,30)	1,05 (0,93, 1,19)
<i>Подтвержденные сердечные явления</i>			
При выполнении требований протокола	0,71 (0,61, 0,82)	0,78 (0,68, 0,90)	0,90 (0,74, 1,10)
В зависимости от назначенного лечения	0,69 (0,61, 0,78)	0,70 (0,62, 0,79)	0,99 (0,84, 1,17)
<i>Подтвержденные цереброваскулярные явления</i>			
При выполнении требований протокола	0,34 (0,28, 0,42)	0,32 (0,25, 0,40)	1,08 (0,80, 1,46)
В зависимости от назначенного лечения	0,33 (0,28, 0,39)	0,29 (0,24, 0,35)	1,12 (0,87, 1,44)
<i>Подтвержденные периферические сосудистые явления</i>			
При выполнении требований протокола	0,20 (0,15, 0,27)	0,22 (0,17, 0,29)	0,92 (0,63, 1,35)

В зависимости от назначенного лечения	0,24 (0,20, 0,30)	0,23 (0,18,0,28)	1,08 (0,81, 1,44)
¹ Количество явлений на 100 пациенто-лет; ДИ=доверительный интервал; N = общее количество пациентов, включенных в популяцию пациентов, выполнивших требования протокола. При выполнении требований протокола – все явления, развившиеся на фоне исследуемой терапии или в течение 14 дней с момента ее прекращения (исключены пациенты, которые получили <75 % исследуемого препарата, и пациенты, принимавшие не включенные в исследование НПВП >10 % времени). В зависимости от назначенного лечения – все подтвержденные явления, развившиеся до окончания исследования (включены пациенты, которые могли подвергаться невключенным в исследование вмешательствам после прекращения приёма исследуемого препарата). Общее количество рандомизированных пациентов: n = 17412 для эторикоксиба и n = 17289 для диклофенака.			

Сердечно-сосудистая смертность и общая смертность были сопоставимы между группами лечения эторикоксибом и диклофенаком.

Кардиоренальные явления

Приблизительно у 50 % пациентов, включенных в исследование MEDAL, при исходной оценке была зарегистрирована артериальная гипертензия в анамнезе. Частота выбывания вследствие НЯ, связанных с артериальной гипертензией, была статистически значимо выше для эторикоксиба по сравнению с диклофенаком. Частота НЯ, связанных с хронической сердечной недостаточностью (случаи выбывания из исследования и серьезные явления), была сходной для эторикоксиба в дозе 60 мг и диклофенака в дозе 150 мг, но была выше для эторикоксиба в дозе 90 мг по сравнению с диклофенаком в дозе 150 мг (и статистически значимо выше для эторикоксиба в дозе 90 мг по сравнению с диклофенаком в дозе 150 мг в группе остеоартрита исследования MEDAL). Частота подтвержденных НЯ, связанных с хронической сердечной недостаточностью (явления, которые были серьезными и привели к госпитализации или посещению отделения неотложной помощи), была незначительно выше для эторикоксиба по сравнению с диклофенаком в дозе 150 мг; данный эффект был дозозависимым. Частота случаев выбывания из исследования вследствие НЯ, связанных с отеками, была выше для эторикоксиба по сравнению с диклофенаком в дозе 150 мг; данный эффект был дозозависимым (статистически значимо для эторикоксиба в дозе 90 мг, но не для эторикоксиба в дозе 60 мг).

Результаты оценки кардиоренальной безопасности в исследованиях EDGE и EDGE II согласуются с результатами в исследовании MEDAL

В отдельных исследованиях программы MEDAL абсолютная частота выбывания из исследования в любой группе лечения для эторикоксиба (60 мг или 90 мг) составляла до 2,6 % в связи с артериальной гипертензией, до 1,9 % в связи с отеками и до 1,1 % в связи с хронической сердечной недостаточностью. У пациентов, принимавших эторикоксиб в дозе 90 мг, частота выбывания из исследования была выше, чем у пациентов, принимавших эторикоксиб в дозе 60 мг.

Результаты оценки желудочно-кишечной переносимости в программе MEDAL

В каждом из трёх исследований, входящих в программу MEDAL, частота выбывания из исследования для любого НЯ со стороны ЖКТ (например, диспепсия, боль в животе, язвы) была достоверно ниже для эторикоксиба в сравнении с диклофенаком. Частота выбывания из

исследования вследствие НЯ со стороны ЖКТ на 100 пациенто-лет за весь период исследования была следующей: 3,23 для эторикоксиба и 4,96 для диклофенака в исследовании MEDAL, 9,12 для эторикоксиба и 12,28 для диклофенака в исследовании EDGE, и 3,71 для эторикоксиба и 4,81 для диклофенака в исследовании EDGE II.

Результаты оценки безопасности в отношении ЖКТ в программе MEDAL

В целом НЯ со стороны верхних отделов ЖКТ были определены как перфорации, язвы и кровотечения. Осложненные НЯ со стороны верхних отделов ЖКТ включали перфорацию, непроходимость и осложненное кровотечение; неосложненные НЯ со стороны верхних отделов ЖКТ включали неосложненные кровотечения и неосложненные язвы. Общая частота НЯ со стороны верхних отделов ЖКТ была достоверно ниже для эторикоксиба в сравнении с диклофенаком. Достоверных различий между эторикоксибом и диклофенаком по частоте осложненных явлений обнаружено не было. Для геморрагических НЯ со стороны верхних отделов ЖКТ (осложненных и неосложненных в совокупности) не было обнаружено достоверных различий между эторикоксибом и диклофенаком. Преимущество эторикоксиба в отношении НЯ со стороны верхних отделов ЖКТ по сравнению с диклофенаком у пациентов, одновременно принимающих аспирин в низких дозах (около 33% пациентов), не было статистически значимым.

Частота подтвержденных осложненных и неосложненных НЯ со стороны верхних отделов ЖКТ на 100 пациенто-лет (перфорации, язвы и кровотечения) составила 0,67 (95 % ДИ 0,57 – 0,77) для эторикоксиба и 0,97 (95 % ДИ 0,85 – 1,10) для диклофенака, на основании чего относительный риск составил 0,69 (95 % ДИ 0,57 – 0,83).

Была изучена частота подтвержденных НЯ со стороны верхних отделов ЖКТ у пациентов пожилого возраста; максимальное снижение частоты наблюдалось у пациентов в возрасте ≥ 75 лет – 1,35 (95 % ДИ 0,94 – 1,87) в сравнении с 2,78 (95 % ДИ 2,14 – 3,56) явлений на 100 пациенто-лет для эторикоксиба и диклофенака, соответственно.

Частота подтвержденных НЯ со стороны нижних отделов ЖКТ (перфорация тонкого или толстого кишечника, непроходимость или кровотечение) достоверно не различалась между группами, получавшими эторикоксиб и диклофенак.

Результаты оценки безопасности в отношении печени в программе MEDAL

При применении эторикоксиба отмечалась статистически значимо более низкая частота выбывания из исследования вследствие НЯ со стороны печени по сравнению с диклофенаком. В объединенной программе MEDAL 0,3 % пациентов, получавших эторикоксиб, и 2,7 % пациентов, получавших диклофенак, выбыли из исследования вследствие НЯ со стороны печени. Частота НЯ на 100 пациенто-лет составила 0,22 для эторикоксиба и 1,84 для диклофенака ($p < 0,001$ для эторикоксиба в сравнении с диклофенаком). Большая часть НЯ со стороны печени в программе MEDAL были несерьезными.

Дополнительные данные по безопасности, связанные с тромботическими сердечно-сосудистыми явлениями

В клинических исследованиях, за исключением исследований программы MEDAL, приблизительно 3100 пациентов получали эторикоксиб в дозе ≥ 60 мг в день в течение 12 недель или дольше. Не было обнаружено заметных различий в частоте подтвержденных серьезных тромботических сердечно-сосудистых явлений у пациентов, получавших эторикоксиб в дозе ≥ 60 мг, плацебо или НПВП, не содержащие напроксен. Однако в

сравнении с пациентами, получавшими напроксен в дозе 500 мг два раза в день, частота этих явлений была выше у пациентов, получавших эторикокиб. Разница в антиагрегантной активности между некоторыми НПВП, ингибирующими ЦОГ-1, и селективными ингибиторами ЦОГ-2 может иметь клиническое значение у пациентов из группы риска развития тромбоэмболических явлений. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 подавляют образование системного (и, возможно, эндотелиального) простагличина, не влияя на тромбоцитарный тромбоксан. Клиническая значимость этих наблюдений не установлена.

Дополнительные данные по безопасности в отношении желудочно-кишечного тракта

В двух двойных слепых эндоскопических исследованиях продолжительностью 12 недель кумулятивная частота развития гастродуоденальных язв была значительно ниже у пациентов, получавших эторикокиб в дозе 120 мг один раз в день, чем у пациентов, получавших напроксен в дозе 500 мг два раза в день или ибупрофен в дозе 800 мг три раза в день. Частота развития язв при назначении эторикокиба была выше по сравнению с плацебо.

Исследование функции почек у пациентов пожилого возраста

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании в параллельных группах оценивали воздействие 15-дневной терапии эторикокибом (90 мг), целекокибом (200 мг два раза в день), напроксеном (500 мг два раза в день) и плацебо на выведение натрия почками, артериальное давление и другие показатели функции почек у пациентов в возрасте от 60 до 85 лет, получавших рацион с содержанием натрия 200 мэкв/сут. Эторикокиб, целекокиб и напроксен через 2 недели лечения оказывали сходное влияние на выведение натрия почками. Все активные препараты сравнения приводили к увеличению систолического артериального давления относительно плацебо, однако терапия эторикокибом приводила к статистически значимому увеличению систолического артериального давления на 14-й день по сравнению с целекокибом и напроксеном (среднее изменение для систолического артериального давления по сравнению с исходным значением: эторикокиб – 7,7 мм рт. ст., целекокиб – 2,4 мм рт. ст., напроксен – 3,6 мм рт. ст.).

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Эторикокиб быстро всасывается при приеме внутрь. Абсолютная биодоступность при приеме внутрь составляет около 100 %. При применении препарата у взрослых натощак в дозе 120 мг один раз в сутки до достижения равновесного состояния максимальная концентрация (C_{max}) составляет 3,6 мкг/мл. Время достижения максимальной концентрации (T_{max}) в плазме крови – 1 час после приема препарата. Средняя геометрическая $AUC_{0-24ч}$ – 37,8 мкг*ч/мл.

При приеме эторикокиба в дозе 120 мг во время еды (еда с высоким содержанием жиров) не наблюдалось клинически значимого влияния на степень абсорбции. Скорость абсорбции изменялась, что приводило к снижению C_{max} на 36 % и увеличению T_{max} на 2 часа. Данные результаты не считаются клинически значимыми. В клинических исследованиях эторикокиб применялся независимо от приема пищи.

Распределение

Эторикокиб приблизительно на 92 % связывается с белками плазмы крови у человека при концентрациях 0,05 – 5 мкг/мл. Объем распределения (V_{dss}) в равновесном состоянии составляет около 120 л.

Эторикокиб проникает через плацентарный барьер и гематоэнцефалический барьер.

Биотрансформация

Эторикоксиб интенсивно метаболизируется. Менее 1 % эторикоксиба выводится почками в неизмененном виде. Основной путь метаболизма – образование 6'-гидроксиметилэторикоксиба, катализируемое ферментами системы цитохромов. CYP3A4 способствует метаболизму эторикоксиба *in vivo*. Исследования *in vitro* указывают, что изоферменты CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 и CYP2C19 также могут катализировать основной путь метаболизма, но их количественное воздействие *in vivo* не изучалось.

У человека обнаружено 5 метаболитов эторикоксиба. Основным метаболитом является 6'-карбоксиацетилэторикоксиб, образующийся при дополнительном окислении 6'-гидроксиметилэторикоксиба. Эти основные метаболиты не обладают заметной активностью, либо являются слабыми ингибиторами ЦОГ-2. Ни один из этих метаболитов не ингибирует ЦОГ-1.

Элиминация

Выведение эторикоксиба происходит в основном путём метаболизма с последующим выведением через почки. При однократном внутривенном введении здоровым добровольцам 25 мг меченого радиоактивного эторикоксиба 70 % эторикоксиба выводилось через почки, 20 % – через кишечник, преимущественно в виде метаболитов. Менее 2 % обнаруживалось в неизмененном виде.

Разновесная концентрация достигается при ежедневном приёме 120 мг эторикоксиба через 7 суток с коэффициентом кумуляции около 2, что соответствует периоду полувыведения около 22 часов. Плазменный клиренс после внутривенного введения 25 мг составляет приблизительно 50 мл/мин.

Линейность

Фармакокинетика эторикоксиба в пределах терапевтических доз носит линейный характер.

Лица пожилого возраста

Фармакокинетика эторикоксиба у пациентов пожилого возраста (65 лет и старше) сопоставима с фармакокинетикой у молодых пациентов.

Печёночная недостаточность

У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени тяжести (5 – 6 баллов по шкале Чайлд-Пью) приём эторикоксиба в дозе 60 мг один раз в сутки сопровождался увеличением показателя AUC на 16 % по сравнению со здоровыми лицами, принимавшими препарат в той же дозе.

У пациентов с нарушениями функции печени средней степени тяжести (7 – 9 баллов по шкале Чайлд-Пью), принимавших эторикоксиб в дозе 60 мг через день, среднее значение AUC было таким же, как у здоровых лиц, принимавших эторикоксиб ежедневно в той же дозе. Эторикоксиб в дозе 30 мг один раз в день не изучался в данной популяции.

Данные клинических и фармакокинетических исследований у пациентов с тяжёлым нарушением функции печени (≥ 10 баллов по шкале Чайлд-Пью) отсутствуют.

Почечная недостаточность

Фармакокинетические показатели однократного применения эторикоксиба в дозе 120 мг у пациентов с нарушениями функции почек средней и тяжёлой степени и с терминальной

стадией хронической почечной недостаточности, находящийся на гемодиализе, не отличались существенно от показателей у здоровых лиц. Гемодиализ незначительно влиял на выведение эторикоксиба (клиренс диализа – около 50 мл/мин).

Пол

Фармакокинетика эторикоксиба сходна у мужчин и женщин.

Дети

Фармакокинетические параметры эторикоксиба у детей до 12 лет не изучались.

В фармакокинетическом исследовании (n=16), проводившемся у подростков в возрасте от 12 до 17 лет, фармакокинетика у подростков с массой тела от 40 до 60 кг при приеме эторикоксиба в дозе 60 мг один раз в день и у подростков с массой тела более 60 кг при приеме эторикоксиба в дозе 90 мг один раз в день была аналогична фармакокинетике у взрослых при приеме эторикоксиба в дозе 90 мг один раз в день. Безопасность и эффективность эторикоксиба у детей в возрасте до 12 лет не установлена.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро:

Целлюлоза микрокристаллическая (тип А. РН 105)

Кальция гидрофосфат безводный

Кроскармеллоза натрия

Магния стеарат

Риксия, 30 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Оболочка - Опадрай II зеленый 32K510020:

Лактозы моногидрат

Гипромеллоза (НРМС 2910)

Титана диоксид

Триацетин

Индигокармин алюминиевый лак (FD&C Blue#2)

Краситель железа оксид желтый

Риксия, 60 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Оболочка - Опадрай II зеленый 35K510000:

Лактозы моногидрат

Гипромеллоза (НРМС 2910)

Титана диоксид

Триацетин

Индигокармин алюминиевый лак (FD&C Blue#2)

Краситель железа оксид желтый

Риксия, 90 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Оболочка - Опадрай II белый 35K580003:

Лактозы моногидрат

Гипромеллоза (НРМС 2910)

Титана диоксид

Триацетин

Риксия, 120 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Оболочка – Опадрай II зеленый 32K510018:

Лактозы моногидрат

Гипромеллоза (НРМС 2910)

Титана диоксид

Триацетин

Индигокармин алюминиевый лак (FD&C Blue#2)

Краситель железа оксид желтый

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 7 таблеток в блистер холодного формования из ламинированной ориентированным полиамидом алюминиевой фольги и пленки ПВХ.

По 1 или 2 блистера с листком-вкладышем в пачку картонную.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Индия

Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд.

Сан Хауз, Плот № 201 Б/1, Вестерн Экспресс Хайвэй, Гореган (Ист), Мумбаи – 400063, Махараштра

India

Sun Pharmaceutical Industries Ltd.

Sun House, Plot No. 201 B/1, Western Express Highway, Goregaon (East), Mumbai - 400063, Maharashtra

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Представительство компании Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд.

107023, г. Москва, ул. Электрозаводская, д. 27, стр. 8, офисы 29, 30.

Тел.: +7 (495) 771-74-27.

Адрес электронной почты: drugsafety.russia@sunpharma.com.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Риксия доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети "Интернет" <http://eec.eaeunion.org/>.