

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Долококс, 30 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Долококс, 60 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Долококс, 90 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Долококс, 120 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: эторикоксиб

Долококс, 30 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 30 мг эторикоксиба.

Долококс, 60 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 60 мг эторикоксиба.

Долококс, 90 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 90 мг эторикоксиба.

Долококс, 120 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 120 мг эторикоксиба.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Долококс, 30 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Двояковыпуклые таблетки яблоковидной формы, покрытые пленочной оболочкой серо-голубого цвета, с гравировкой «96» на одной стороне и «J» на другой.

На поперечном разрезе видны два слоя: ядро почти белого цвета и оболочка серо-голубого цвета.

Долококс, 60 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Двояковыпуклые таблетки яблоковидной формы, покрытые пленочной оболочкой серо-голубого цвета, с гравировкой «97» на одной стороне и «J» на другой.

На поперечном разрезе видны два слоя: ядро почти белого цвета и оболочка серо-голубого цвета.

Долококс, 90 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Двояковыпуклые таблетки яблоковидной формы, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с гравировкой «98» на одной стороне и «J» на другой.

На поперечном разрезе видны два слоя: ядро почти белого цвета и оболочка белого цвета.

Долококс, 120 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Двояковыпуклые таблетки яблоковидной формы, покрытые пленочной оболочкой серо-голубого цвета, с гравировкой «99» на одной стороне и «J» на другой.

На поперечном разрезе видны два слоя: ядро почти белого цвета и оболочка серо-голубого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Лечение хронической боли в нижней части спины.

Симптоматическая терапия остеоартрита, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, боли и воспаления, связанных с острым подагрическим артритом.

Краткосрочная терапия умеренной острой боли после стоматологических операций.

Решение о назначении селективного ингибитора ЦОГ-2 должно быть обосновано с учетом общих рисков для каждого конкретного пациента (см. разделы 4.3 и 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 и анкилозирующий спондилит

Рекомендуемая доза составляет 60 мг один раз в день. У некоторых пациентов с недостаточным облегчением симптомов прием увеличенной дозы 90 мг один раз в день может повысить эффективность. После стабилизации клинического состояния пациента целесообразно понизить титрованием дозу 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.

При состояниях, сопровождающихся острой болью, препарат Долококс следует применять

только в острый симптоматический период.

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 Долококс следует применять только в острый симптоматический период не более 3 дней.

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; на период не более 3 дней.

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).

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 Долококс следует соблюдать осторожность (см. раздел 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 Долококс 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 тяжелыми нарушениями функции печени (≥ 10 баллов по шкале Чайлд-Пью) препарат противопоказан для данной группы пациентов (см. раздел 5.2, а также разделы 4.3 и 4.4).

Пациенты с нарушением функции почек

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

Дети

Эторикоксиб противопоказан для детей и подростков младше 16 лет (см. раздел 4.3).

Способ применения

Внутрь, независимо от приема пищи, запивая небольшим количеством воды.

Препарат Долококс следует применять в минимальной эффективной дозе минимально возможным коротким курсом.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к эторикоксибу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- Язвенная болезнь желудка и 12-перстной 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 других нестероидных противовоспалительных препаратов (в том числе в анамнезе);
- Беременность, период грудного вскармливания;
- Тяжелые нарушения функции печени (сывороточный альбумин < 25 г/л или ≥ 10 баллов по шкале Чайлд-Пью);
- Тяжелая почечная недостаточность (КК менее 30 мл/мин);
- Детский возраст до 16 лет;
- Воспалительные заболевания кишечника;
- Хроническая сердечная недостаточность (II-IV функциональный класс по NYHA);
- Неконтролируемая гипертензия, при которой показатели артериального давления стойко превышают 140/90 мм рт. ст.;
- Подтвержденная ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических артерий и/или цереброваскулярные заболевания;
- Редко встречающаяся наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы

лопарей, глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозы моногидрат);

- 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 вследствие приема НПВП; пожилого возраста, одновременно принимающие другие НПВП, в том числе ацетилсалициловую кислоту или пациенты с заболеваниями желудочно-кишечного тракта в анамнезе, такими как язвенная болезнь и желудочно-кишечные кровотечения;
- пациенты, имеющие в анамнезе факторы риска сердечно-сосудистых осложнений, такие как дислипидемия/гиперлипидемия, сахарный диабет, гипертензия, курение;
- пациенты, имеющие в анамнезе сердечную недостаточность, нарушение функции левого желудочка или гипертензию, и пациенты с предшествующими отеками и задержкой жидкости;
- 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) нельзя превышать дозу 30 мг один раз в день;
- пациенты с дегидратацией;
- пациенты с нарушениями функции почек, одновременно применяющих ингибиторы АПФ, диуретики, антагонисты ангиотензина II, особенно пожилые;
- пациенты с клиренсом креатинина <60 мл/мин;
- пациенты с предшествующим значительным снижением функции почек, с ослабленной функцией почек, декомпенсированной сердечной недостаточностью или циррозом печени, находящиеся в группе риска при длительном применении НПВП.

Следует соблюдать осторожность при сопутствующей терапии следующими препаратами:

- антикоагулянты (например, варфарин);
- антиагреганты (например, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел);
- препараты, метаболизирующиеся сульфотрансферазами.

Особые указания

Влияние на желудочно-кишечный тракт

Отмечены случаи осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ (перфорации, язвы или кровотечения), иногда с летальным исходом, у пациентов, которые получали эторикоксиб. Рекомендуется соблюдать осторожность при лечении пациентов с высоким риском развития осложнений со стороны ЖКТ при применении НПВП, в частности у пожилых, пациентов, которые одновременно применяют другие НПВП, в т.ч. ацетилсалициловую кислоту, а также у пациентов с такими заболеваниями ЖКТ в анамнезе, как язва или желудочно-кишечное кровотечение.

Существует дополнительное повышение риска развития нежелательных реакций со стороны ЖКТ (желудочно-кишечные язвы или другие осложнения со стороны ЖКТ) при одновременном применении эторикоксиба и ацетилсалициловой кислоты (даже в низких дозах). В долгосрочных клинических исследованиях не наблюдалось достоверных различий в отношении безопасности для ЖКТ при применении селективных ингибиторов ЦОГ-2 в комбинации с ацетилсалициловой кислотой в сравнении с применением НПВП в комбинации с ацетилсалициловой кислотой (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакодинамика»).

Влияние на сердечно-сосудистую систему

Результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что применение лекарственных препаратов класса селективных ингибиторов ЦОГ-2 может быть связано с риском тромботических явлений (особенно инфаркта миокарда и инсульта) относительно плацебо и некоторых НПВП. Поскольку риск развития СС заболеваний при приеме эторикоксиба может увеличиться 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. раздел 5.1, а также разделы 4.3, 4.2 и 4.8).

Пациентам со значимыми факторами риска развития СС осложнений (такими как 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 СС тромбоэмболических заболеваний, поскольку не оказывают достаточного влияния на тромбоциты. Поэтому не следует прекращать применение антиагрегантных препаратов (см. раздел 5.1, а также раздел 4.5).

Влияние на функцию почек

Почечные простагландины могут играть компенсаторную роль в поддержании почечной

перфузии. Поэтому, при наличии условий, отрицательно влияющих на почечную перфузию, применение препарата Долококс может вызвать уменьшение образования простагландинов и снижение почечного кровотока, и таким образом нарушать 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, отеки и 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 «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакодинамика». Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Долококс пациентам, у которых в анамнезе имеются сердечная недостаточность, нарушение функции левого желудочка или гипертензия, а также пациентам с уже имеющимися отеками, 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 тяжелой гипертензией, чем при применении некоторых других НПВП и селективных ингибиторов ЦОГ-2. Во время лечения эторикоксибом следует обратить особое внимание на контроль АД (см. раздел 4.3), которое следует контролировать в течение 2 недель после начала лечения и периодически в дальнейшем. При значительном повышении АД 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 (АЛТ) и/или аспартатаминотрансферазы (АСТ) (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 признаков недостаточности функции печени или выявления постоянных отклонений показателей функции печени (в три раза выше верхнего предела нормы)

применение препарата Долококс 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 отек, 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 назначении эторикоксиба с варфарином или другими пероральными антикоагулянтами (см. раздел 4.5).

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

Вспомогательные вещества

Препарат содержит лактозы моногидрат. Пациенты с такими редкими врожденными заболеваниями, как непереносимость лактозы, врожденная 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, прием эторикоксиба в дозе 120 мг один раз в день сопровождался увеличением примерно на 13 % международного нормализованного отношения (МНО) протромбинового времени. Следовательно, у пациентов, получающих пероральные антикоагулянты, следует тщательно контролировать показатели МНО протромбинового времени в начале лечения или при изменении дозы препарата Долококс, в особенности в первые несколько дней.

Диуретические препараты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (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 пожилых пациентов с нарушенной функцией почек) одновременное применение ингибитора АПФ или антагониста ангиотензина II и препаратов, ингибирующих циклооксигеназу, 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 ангиотензина II. В связи с этим, такую комбинацию следует назначать с осторожностью, особенно пациентам пожилого возраста. В начале комбинированного лечения, а также с определенной периодичностью в дальнейшем следует провести адекватное 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 1 раз в день). Препарат Долококс можно применять одновременно с ацетилсалициловой кислотой в низких дозах, предназначенных для профилактики СС заболеваний. Однако одновременное назначение низких доз ацетилсалициловой кислоты и препарата Долококс может привести к увеличению частоты язвенного поражения ЖКТ и других осложнений по сравнению с приемом одного препарата Долококс. Одновременное применение эторикоксиба с ацетилсалициловой кислотой в дозах, превышающих рекомендованные для профилактики СС заболеваний, а также с другими НПВП не рекомендуется (см. разделы 4.4 и 5.1).

Циклоспорин и такролимус

Взаимодействие эторикоксиба с этими препаратами не изучалось, однако одновременное применение НПВП с циклоспорином или такролимусом может усиливать

нефротоксический эффект этих препаратов. 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 1 раз в день в течение семи дней у пациентов, получавших 1 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 и почечный клиренс метотрексата. В одном исследовании эторикоксиб в дозе 120 мг не оказывал влияния на концентрацию в плазме (по изменению AUC) или почечный клиренс метотрексата. В другом исследовании эторикоксиб 120 мг повышал концентрации метотрексата в плазме на 28 % и снижал почечный клиренс метотрексата на 13 %. При одновременном назначении препарата Долококс и метотрексата следует вести адекватное наблюдение на предмет возможного появления токсических эффектов метотрексата.

Пероральные контрацептивы

Эторикоксиб, назначавшийся 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 %. Эторикоксиб, назначавшийся 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 препаратом Долококс. Увеличение экспозиции ЭЭ может приводить к увеличению частоты развития нежелательных явлений, 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 заместительной гормональной терапии, содержащими конъюгированные эстрогены в дозе 0,625 мг, в течение 28 дней увеличивало 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 нежелательных явлений, 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 равновесной $AUC_{0-24ч}$ в плазме 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 ЭЭ в сыворотке крови. В связи с тем, что в настоящее время получено недостаточно данных 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 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 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, по-видимому, участвует в метаболизме 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 сильных ингибиторов изофермента CYP3A4 (вориконазол для приема внутрь или местно миконазол, гель для приема внутрь) и эторикоксиба 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, не следует, поскольку комбинированное применение рифампицина и эторикоксиба в таких дозах не изучалось (см. раздел 4.2).

Антациды.

Антациды не оказывают клинически значимого влияния на фармакокинетику препарата Долококс.

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 (см. раздел 4.3). Если в период лечения наступила беременность, эторикоксиб необходимо отменить.

Лактация

Неизвестно выделяется ли эторикоксиб с молоком у человека. У лактирующих крыс эторикоксиб выделяется с молоком. Женщины, которые принимают эторикоксиб, должны прекратить грудное вскармливание (см. раздел 4.3).

Фертильность

Применение эторикоксиба, как и других препаратов, ингибирующих ЦОГ-2, не рекомендуется женщинам, которые планируют беременность.

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

Пациенты, у которых во время применения эторикоксиба отмечались случаи пространственной дезориентации, головокружения, сонливости, должны воздержаться от управления автомобилем и работы со сложными механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Безопасность применения эторикоксиба оценивалась в клинических исследованиях, включавших 9295 участников, в том числе 6757 пациентов с ОА, 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 1 года или дольше.

В клиническом исследовании острого подагрического артрита пациенты получали эторикоксиб в дозе 120 мг/сут в течение 8 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 СС системы, которая включала данные трех активно-контролируемых исследований, 17412 пациентов с ОА или РА получали эторикоксиб в дозе 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 целом был сходным с профилем в

объединенных исследованиях ОА, РА и хронической боли в нижней части спины.

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 продолжительностью до 3,5 лет, в краткосрочных исследованиях острой боли в течение до 7 дней, а также в ходе постмаркетингового применения.

Согласно частоте, 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* ($< 1/10000$).

Инфекции и инвазии

Часто – альвеолярный остит.

Нечасто – гастроэнтерит, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящего тракта.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Нечасто – анемия (в основном в результате желудочно-кишечного кровотечения), лейкопения, тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы

Нечасто – реакции гиперчувствительности^{1,3}.

Редко – ангионевротический отек, анафилактические/анафилactoидные реакции, включая шок¹.

Нарушения метаболизма и питания

Часто – отеки/задержка жидкости.

Нечасто – снижение или усиление аппетита, увеличение массы тела.

Психические нарушения

Нечасто – тревога, депрессия, нарушения концентрации, галлюцинации¹.

Редко – спутанность сознания¹, беспокойство¹.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто – головокружение, головная боль.

Нечасто – нарушение вкуса, бессонница, парестезия/гипестезия, сонливость.

Нарушения со стороны органа зрения

Нечасто – нечеткость зрения, конъюнктивит.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта

Нечасто – звон в ушах, вертиго.

Нарушения со стороны сердца

Часто – ощущение сердцебиения, аритмия¹.

Нечасто – фибрилляция предсердий, тахикардия¹, хроническая сердечная недостаточность, неспецифические изменения на ЭКГ, стенокардия¹, инфаркт миокарда⁴.

Нарушения со стороны сосудов

Часто – гипертензия.

Нечасто – «приливы», нарушение мозгового кровообращения⁴, транзиторная ишемическая атака, гипертонический криз¹, васкулит¹.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Часто – бронхоспазм¹.

Нечасто – кашель, одышка, носовое кровотечение.

Желудочно-кишечные нарушения

Очень часто – боль в животе.

Часто – запор, метеоризм, гастрит, изжога/гастроэзофагеальный рефлюкс, диарея, диспепсия/дискомфорт в эпигастрии, тошнота, рвота, эзофагит, язвы слизистой оболочки полости рта.

Нечасто – вздутие живота, изменение перистальтики, сухость слизистой оболочки полости рта, гастродуоденальная язва, язва желудка, включая желудочно-кишечные перфорации и кровотечения, синдром раздраженного кишечника, панкреатит¹.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Часто – повышение активности АЛТ, повышение активности АСТ.

Редко – гепатит¹.

*Редко*² – печеночная недостаточность¹, желтуха¹.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто – экхимоз.

Нечасто – отечность лица, зуд, сыпь, эритема¹, крапивница¹.

*Редко*² – синдром Стивенса-Джонсона¹, токсический эпидермальный некролиз¹, фиксированная лекарственная эритема¹.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Нечасто – спазмы/судороги мышц, скелетно-мышечная боль/скованность.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Нечасто – протеинурия, повышение креатинина в сыворотке крови, декомпенсированная почечная недостаточность / почечная недостаточность¹.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Часто – астения/слабость, гриппоподобный синдром.

Нечасто – боль в грудной клетке.

Лабораторные и инструментальные данные

Нечасто – повышение азота мочевины крови, повышение креатинфосфокиназы, гиперкалиемия, повышение мочевой кислоты.

Редко – снижение натрия в крови.

¹ Данная нежелательная реакция была зарегистрирована в ходе постмаркетингового наблюдения. Частота сообщений для нее оценивается на основании наиболее высокой частоты, наблюдавшейся в клинических исследованиях, объединенных в зависимости от дозы и показания.

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

³ Гиперчувствительность включает термины «аллергия», «лекарственная аллергия», «гиперчувствительность к лекарственному средству», «гиперчувствительность», «гиперчувствительность неуточненная», «реакция гиперчувствительности» и «неспецифическая аллергия».

⁴ 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).

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

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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 (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Тел.: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Веб-сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

В клинических исследованиях прием эторикоксиба в разовой дозе до 500 мг или многократный прием 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. 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 невсосавшегося 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: противовоспалительные и противоревматические препараты; нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты; коксибы.

Код АТХ: M01AH05

Механизм действия

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

Циклооксигеназа отвечает за образование простагландинов. Выделены две изоформы

циклооксигеназы – ЦОГ-1 и ЦОГ-2. ЦОГ-2 представляет собой изофермент, который индуцируется под действием различных провоспалительных медиаторов и рассматривается как основной фермент, отвечающий за синтез простаноидных 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

Эффективность

У пациентов с остеоартрозом (ОА) 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 продемонстрировали более высокую эффективность по сравнению с плацебо в течение периода лечения продолжительностью 12 недель (с использованием сходных методов оценки). 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 трех первичных конечных точек через 6 недель лечения. Доза 30 мг не изучалась при остеоартрозе суставов кистей рук.

У пациентов с ревматоидным артритом (РА) эторикоксиб при применении в дозе 60 мг и 90 мг один раз в день обеспечивал как достоверное уменьшение боли и воспаления, так и улучшение подвижности. В исследованиях, оценивающих дозы эторикоксиба 60 мг и 90 мг, эти благоприятные эффекты сохранялись в течение периода лечения продолжительностью 12 недель.

У пациентов с наличием приступов острого подагрического артрита эторикоксиб при применении в дозе 120 мг один раз в день в течение всего 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 всего периода лечения

продолжительностью 52 недели. Во втором исследовании, сравнивающем дозу эторикоксиба 60 мг и дозу 90 мг, эторикоксиб в дозе 60 мг один раз в день и 90 мг один раз в день демонстрировал аналогичную эффективность в сравнении с напроксеном 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 трех 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 приема 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 приема препарата.

Безопасность

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

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

Исследование MEDAL представляло собой исследование, длительность которого определялась достижением конечных точек (СС явлений), включавшее 17804 пациента с ОА и 5700 пациентов с РА, получавших эторикоксиб в дозе 60 мг (ОА) или 90 мг (ОА и РА) или диклофенак в дозе 150 мг в день в среднем в течение 20,3 месяца (максимум 42,3 месяца, медиана 21,3 месяца). В этом исследовании регистрировали только серьезные нежелательные явления и случаи выбывания из исследования вследствие любых нежелательных явлений.

В исследованиях EDGE и EDGE II сравнивали желудочно-кишечную переносимость эторикоксиба и диклофенака. Исследование EDGE включало 7111 пациентов с ОА, получавших эторикоксиб в дозе 90 мг в день (в 1,5 раза больше дозы, рекомендуемой при

ОА) или диклофенак в дозе 150 мг в день в среднем в течение 9,1 месяца (максимум 16,6 месяца, медиана 11,4 месяца). Исследование EDGE II включало 4086 пациентов с РА, 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 пациент с ОА или РА получали лечение в среднем в течение 17,9 месяца (максимум 42,3 месяца, медиана 16,3 месяца), около 12 800 пациентов получали лечение в течение более 24 месяцев. У включенных в Программу MEDAL пациентов при исходной оценке был зарегистрирован широкий спектр СС 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

Достоверных различий между эторикоксибом и диклофенаком в отношении частоты тромботических СС явлений обнаружено не было. Кардиоренальные нежелательные явления более часто наблюдались при назначении эторикоксиба, чем при назначении диклофенака; данный эффект был дозозависимым (отдельные результаты представлены ниже). Нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и печени достоверно чаще наблюдались при назначении диклофенака, чем при назначении эторикоксиба. Частота нежелательных явлений в исследованиях EDGE и EDGE II, а также нежелательных явлений, 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 СС нежелательных явлений (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 СС риска. При рассмотрении по отдельности относительный риск для подтвержденных серьезных тромботических СС нежелательных явлений был сходным для эторикоксиба (при приеме в дозе 60 мг или 90 мг) и диклофенака (при приеме в дозе 150 мг).

Таблица «Частота подтвержденных тромботических СС явлений (Программа MEDAL)».

	Эторикоксиб (N=16819) 25836 пациенто-лет	Диклофенак (N=16483) 24766 пациенто-лет	Сравнение между видами лечения
	Частота ¹ (95 % ДИ)	Частота ¹ (95 % ДИ)	Относительный риск (95 % ДИ)
Подтвержденные тромботические СС серьезные нежелательные явления			
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)
Подтвержденные сердечные явления			
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)
Подтвержденные цереброваскулярные явления			
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)
Подтвержденные периферические сосудистые явления			
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 не включенным в исследование вмешательствам после прекращения приема исследуемого препарата). Общее количество рандомизированных пациентов: n=17412 для эторикоксиба и n=17289 для диклофенака.

СС 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 гипертензия в анамнезе. В этом исследовании частота выбывания вследствие нежелательных явлений, связанных с артериальной гипертензией, была статистически значимо выше для эторикоксиба, чем для диклофенака. Частота нежелательных явлений, 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 (статистически значимо выше для эторикоксиба в дозе 90 мг по сравнению с диклофенаком в дозе 150 мг в группе ОА исследования MEDAL). Частота подтвержденных нежелательных явлений, 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 нежелательных явлений, связанных с отеками, была выше для эторикоксиба по сравнению с диклофенаком в дозе 150 мг; данный эффект был дозозависимым (статистически значимый 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 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 трех исследований, входящих в Программу MEDAL, частота выбывания из исследования для любого клинического нежелательного явления со стороны ЖКТ (например, диспепсия, боль в животе, язвы) была достоверно ниже для эторикоксиба в сравнении с диклофенаком. Частота выбывания из исследования вследствие нежелательных клинических явлений 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 нежелательные явления со стороны верхних отделов ЖКТ были определены как перфорации, язвы и кровотечения. Осложненные нежелательные явления со стороны верхних отделов ЖКТ включали перфорацию, непроходимость и осложненное кровотечение; неосложненные нежелательные явления со стороны верхних отделов ЖКТ включали неосложненные кровотечения и неосложненные язвы. Общая частота нежелательных явлений 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 подгруппы геморрагических нежелательных явлений со стороны верхних отделов ЖКТ (осложненных и неосложненных в совокупности) не было обнаружено достоверных различий между эторикоксибом и диклофенаком. Преимущество эторикоксиба в отношении 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 клинических нежелательных явлений 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 нежелательных явлений со стороны верхних отделов ЖКТ у пожилых пациентов; 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 нежелательных явлений 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

Эторикоксиб характеризовался статистически достоверно более низкой частотой выбывания из исследования вследствие нежелательных явлений 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 нежелательных явлений со стороны печени. Частота нежелательных явлений на 100 пациенто-лет составила 0,22 для эторикоксиба и 1,84 для диклофенака ($p < 0,001$ для эторикоксиба в сравнении с диклофенаком). Большинство

нежелательных явлений со стороны печени в Программе MEDAL были несерьезными.

Дополнительные данные по безопасности, связанные с тромботическими СС 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 СС 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 эторикоксиб. 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, как следствие, возможно, эндотелиального) простагличина, не влияя на тромбоцитарный тромбоксан. Клиническая значимость этих наблюдений не установлена.

Дополнительные данные по безопасности в отношении ЖКТ

В двух двойных слепых эндоскопических исследованиях продолжительностью 12 недель кумулятивная частота развития гастродуоденальных язв была значительно ниже у пациентов, получавших эторикоксиб 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 эторикоксиба была выше по сравнению с плацебо.

Исследование функции почек у пожилых

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

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Эторикоксиб быстро всасывается при приеме внутрь. Абсолютная биодоступность при приеме внутрь составляет около 100 %. При применении препарата у взрослых натошак 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 ($T_{C_{\max}}$) в плазме крови – 1 ч после приема препарата. Средняя геометрическая $AUC_{0-24ч}$ – 37,8 мкг·ч/мл. Фармакокинетика эторикоксиба в пределах терапевтических доз носит линейный характер.

При приеме эторикоксиба 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 $T_{C_{\max}}$ на 2 ч. Данные результаты не считаются клинически значимыми. В клинических исследованиях эторикоксиб применялся независимо от приема пищи.

Распределение

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

Эторикоксиб 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, по-видимому, участвует в метаболизме 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 идентифицировано 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

При однократном внутривенном введении здоровым добровольцам меченого радиоактивного эторикоксиба в дозе 25 мг 70 % радиоактивности обнаруживалось в моче и 20 % – в кале, преимущественно в виде метаболитов. Менее 2 % обнаруживалось в

неизмененном виде.

Выведение эторикоксиба происходит в основном путем метаболизма с последующим выведением через почки.

Равновесные концентрации эторикоксиба при ежедневном приеме 120 мг достигаются через 7 суток с коэффициентом кумуляции около 2, что соответствует периоду полувыведения около 22 ч. Плазменный клиренс после внутривенного введения 25 мг составляет приблизительно 50 мл/мин.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Фармакокинетика у пожилых (65 лет и старше) сопоставима с фармакокинетикой у молодых.

Пол

Фармакокинетика эторикоксиба сходна у мужчин и женщин.

Печеночная недостаточность

У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени тяжести (5–6 баллов по шкале Чайлд-Пью) прием эторикоксиба в дозе 60 мг один раз в сутки сопровождался увеличением среднего значения AUC приблизительно 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 тяжелым 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 тяжелой степени и пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ХПН), находящихся на гемодиализе, не отличались существенно от показателей у здоровых лиц. Гемодиализ незначительно влиял на выведение (клиренс диализа – около 50 мл/мин) (см. разделы 4.3 и 4.4).

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 не установлена (см. раздел 4.2).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки

Кальция гидрофосфат безводный

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 102)

Кроскармеллоза натрия

Магния стеарат

Оболочка для дозировок 30 мг, 60 мг, 120 мг

Опадрай II зеленый 32K510001:

гипромеллоза

лактозы моногидрат

титана диоксид

триацетин

алюминиевый лак на основе индигокармина (FD&C синий № 2)

железа оксид желтый

Опадрай прозрачный 02K19253:

гипромеллоза

триацетин

Оболочка для дозировки 90 мг

Опадрай II белый 32K580000:

гипромеллоза

лактозы моногидрат

титана диоксид

триацетин

Опадрай прозрачный 02K19253:

гипромеллоза

триацетин

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

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 30 мг, 60 мг, 90 мг, 120 мг

При производстве на «Хетеро Лабс Лимитед», Индия

По 10 таблеток в алюминиевый блистер.

По 30 или 90 таблеток во флаконе из полиэтилена высокой плотности, укупоренном пластиковой крышкой с целлюлозной прокладкой, защищенной от случайного открывания детьми. При необходимости каждый флакон может содержать контейнер с силикагелем или ватный жгут.

По 3 или 10 блистеров, или по 1 флакону вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.

При производстве и/или расфасовке и упаковке на ООО «МАКИЗ-ФАРМА», Россия

По 7, 10 или 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой печатной лакированной или в контурную ячейковую упаковку из фольги холодного формования (ПВХ-Алюминий-ОПА) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 30 или 90 таблеток в банке из полиэтилена низкого давления или в банке из полиэтилена высокой плотности, укупоренной крышкой с контролем первого вскрытия для лекарственных средств.

Свободное пространство в банке при необходимости заполняют ватой медицинской гигроскопической или ватным жгутом.

По 1, 2, 3 или 4 контурные ячейковые упаковки, или по 1 банке вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Хетеро Лабс Лимитед, Индия

Адрес: «Хетеро Корпорейт», 7-2-А2, Индастриал Эстейтс, Санат Нагар, Хайдарабад – 500018, Телангана, Индия.

Телефон: +91-40-23704923/24/25

Электронная почта: contact@hetero.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Московское представительство Компании «Хетеро Лабс Лимитед» (Индия):

Адрес: 109029, г. Москва, Автомобильный проезд, д. 6, стр. 5.

Тел./факс: +7 (495) 981-00-88

e-mail: DrugSafety-Russia@hetero.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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