ЛП-№(006854)-(РГ-RU) от 12.09.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.09.2024 № 19117
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Эторикоксиб – ВЕРТЕКС, 60 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Эторикоксиб – ВЕРТЕКС, 90 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Эторикоксиб – ВЕРТЕКС, 120 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: эторикоксиб.

Эторикоксиб – ВЕРТЕКС, 60 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 60 мг эторикоксиба.

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

Эторикоксиб – ВЕРТЕКС, 90 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 90 мг эторикоксиба.

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

Эторикоксиб – ВЕРТЕКС, 120 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 120 мг эторикоксиба.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Эторикоксиб – ВЕРТЕКС, 60 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Продолговатые двояковыпуклые таблетки с риской с каждой стороны, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета. На поперечном разрезе ядро от белого или почти белого до белого с желтоватым оттенком цвета.

Эторикоксиб – ВЕРТЕКС, 90 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета. На

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.09.2024 № 19117
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

поперечном разрезе ядро от белого или почти белого до белого с желтоватым оттенком цвета.

Эторикоксиб – ВЕРТЕКС, 120 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета. На поперечном разрезе ядро от белого или почти белого до белого с желтоватым оттенком цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Лекарственный препарат Эторикоксиб – ВЕРТЕКС показан к применению у взрослых и детей в возрасте от 16 до 18 лет:

- 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 циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) должно быть обосновано с учетом общих рисков для каждого конкретного пациента.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Препарат следует применять в минимальной эффективной дозе минимальным по длительности курсом.

Остеоартрит

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

Ревматоидный артрит

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.09.2024 № 19117
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева)

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

Рекомендуемая доза составляет 60 мг один раз в день.

Острая боль

При состояниях, сопровождающихся острой болью, рекомендуемая доза составляет 90 мг или 120 мг один раз в день. Препарат стоит 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 эторикоксиба 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 эторикоксиб 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 не должна превышать 60 мг;
- 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, с ограничением максимальной продолжительности 3 дня.

Так как риск осложнений со стороны сердечно-сосудистой (СС) 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).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.09.2024 № 19117
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 эторикоксиба следует соблюдать осторожность (см. раздел 4.4).

Пациенты с нарушением функции печени

Независимо от показания к применению эторикоксиба пациентам с нарушениями функции печени легкой степени тяжести (5 – 6 баллов по шкале Чайлд-Пью) не следует превышать дозу 60 мг один раз в сутки, пациентам с нарушениями функции печени средней степени тяжести (7 – 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) – 30 мг один раз в сутки. Рекомендуется соблюдать осторожность при применении препарата 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) эторикоксиб противопоказан для данной группы пациентов (см. раздел 4.3 и 4.4, а также раздел 5, подраздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекции дозы у пациентов с клиренсом креатинина (КК) ≥ 30 мл/мин не требуется (см. раздел 5, подраздел 5.2). Применение эторикоксиба у пациентов с КК < 30 мл/мин противопоказано (см. разделы 4.3 и 4.4).

Дети

Эторикоксиб – ВЕРТЕКС противопоказан для применения у детей в возрасте от 0 до 16 лет (см. раздел 4.3).

Способ применения

Внутрь, независимо от приема 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 12-перстной кишки в стадии обострения или активное желудочно-кишечное кровотечение;
- полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза полости носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) (в том числе в

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.09.2024 № 19117
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

анамнезе);

- беременность, период грудного вскармливания (см. раздел 4.6);
- нарушения функции печени тяжелой степени (сывороточный альбумин < 25 г/л или ≥ 10 баллов по шкале Чайлд-Пью);
- почечная недостаточность тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин);
- воспалительные заболевания кишечника;
- хроническая сердечная недостаточность (ХСН) (II – IV функциональный класс по NYHA);
- неконтролируемая артериальная гипертензия, при которой показатели артериального давления (АД) стойко превышают 140/90 мм рт. ст.;
- подтвержденная ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических артерий и/или цереброваскулярные заболевания;
- подтвержденная гиперкалиемия;
- детский возраст до 16 лет;
- прогрессирующие заболевания почек.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Следует соблюдать осторожность при применении эторикоксиба у следующих групп пациентов:

- пациенты с повышенным риском развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта вследствие приема НПВП;
- пациенты 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 СС осложнений, такие как дислипидемия/гиперлипидемия, сахарный диабет, артериальная 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) – 30 мг один раз в день;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.09.2024 № 19117
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

- пациенты с дегидратацией;
- пациенты с нарушениями функции почек, одновременно применяющие ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), диуретики, антагонисты ангиотензина II, особенно пациенты пожилого возраста;
- пациенты с КК < 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 (ЖКТ)

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 пациентов пожилого возраста, пациентов, которые одновременно применяют другие НПВП, в том числе ацетилсалициловую кислоту, а также у пациентов с такими заболеваниями ЖКТ в анамнезе, как язва или желудочно-кишечное кровотечение.

Существует дополнительный риск развития нежелательных реакций (НР) 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 5, подраздел 5.1).

Влияние на сердечно-сосудистую систему

Результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что применение лекарственных препаратов класса селективных ингибиторов ЦОГ-2 связано с повышенным риском развития 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.09.2024 № 19117
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 4.2, 4.3 и 4.8, а также разделы 5, подраздел 5.1).

Пациентам со значимыми факторами риска развития СС осложнений (такими как артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, курение) следует назначать эторикоксиб только после тщательной оценки пользы и риска (см. раздел 5, подраздел 5.1).

Селективные ингибиторы ЦОГ-2 не являются заменой ацетилсалициловой кислоты при профилактике СС тромбоэмболических заболеваний, поскольку не оказывают влияния на тромбоциты. Поэтому не следует прекращать применение антиагрегантных препаратов (см. раздел 4.5, а также раздел 5, подраздел 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, во вторую очередь, снижение почечного кровотока, и таким образом снизить 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, отек 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, подраздел 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 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 артериальной гипертензией, чем при применении некоторых других НПВП и

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.09.2024 № 19117
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 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 том числе 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.09.2024 № 19117
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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. раздел 4.6 и раздел 5, подраздел 5.1).

Вспомогательные вещества

Лекарственный препарат Эторикоксиб – ВЕРТЕКС содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

Эторикоксиб – ВЕРТЕКС, 60 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Лекарственный препарат Эторикоксиб – ВЕРТЕКС содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на одну таблетку, покрытую пленочной оболочкой, то есть по сути не содержит натрий.

Эторикоксиб – ВЕРТЕКС, 90 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Лекарственный препарат Эторикоксиб – ВЕРТЕКС содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на одну таблетку, покрытую пленочной оболочкой, то есть по сути не содержит натрий.

Эторикоксиб – ВЕРТЕКС, 120 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Лекарственный препарат Эторикоксиб – ВЕРТЕКС содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на одну таблетку, покрытую пленочной оболочкой, то есть по сути не содержит натрий.

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 и протромбинового времени в начале лечения или при изменении дозы эторикоксиба, в особенности в первые несколько дней.

Диуретические препараты, ингибиторы АПФ и антагонисты ангиотензина II (АРА II)

НПВП могут снижать 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 АРА II и препаратов, ингибирующих циклооксигеназу

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.09.2024 № 19117
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

(ЦОГ), может приводить к дополнительному ухудшению функции почек, включая возможное развитие острой почечной недостаточности, которая обычно носит обратимый характер. Следует помнить о возможности возникновения таких взаимодействий у пациентов, которые принимают эторикоксиб одновременно с ингибиторами АПФ или с АРА 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 восполнение дефицита жидкости и рассмотреть вопрос мониторинга функции почек.

Ацетилсалициловая кислота

В исследовании с участием здоровых добровольцев эторикоксиб в дозе 120 мг в сутки в равновесном состоянии не влиял на антитромбоцитарную активность ацетилсалициловой кислоты (81 мг один раз в сутки). Эторикоксиб можно применять одновременно с ацетилсалициловой кислотой в низких дозах, предназначенных для профилактики СС заболеваний. Однако одновременное назначение низких доз ацетилсалициловой кислоты и эторикоксиба может привести к увеличению частоты язвенного поражения ЖКТ и других осложнений по сравнению с приемом одного эторикоксиба. Одновременное применение эторикоксиба с ацетилсалициловой кислотой в дозах, превышающих рекомендованные для профилактики СС осложнений, а также с другими НПВП не рекомендуется (см. раздел 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 этих препаратов. При одновременном применении эторикоксиба с любым из этих препаратов следует контролировать функцию почек.

Фармакокинетическое взаимодействие

Влияние эторикоксиба на другие лекарственные препараты

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 мг, 90 мг и 120 мг один раз в сутки 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 мг и 90 мг

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.09.2024 № 19117
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ.0002)

не оказывал влияния на концентрацию в плазме (по измерению AUC) и почечный клиренс метотрексата. В одном исследовании эторикоксиб в дозе 120 мг не оказывал влияния на фармакокинетические показатели метотрексата. В другом исследовании концентрация метотрексата в плазме повышалась 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

Прием эторикоксиба, назначавшийся одновременно в течение 21 дня в дозе 60 мг с пероральными контрацептивами, содержащими 35 мкг этинилэстрадиола (ЭЭ) и от 0,5 до 1 мг норэтиндрона, увеличивал равновесную $AUC_{0\text{-}24ч}$ для ЭЭ на 37 %. Прием эторикоксиба в дозе 120 мг с вышеуказанными пероральными контрацептивами (одновременно или с интервалом в 12 часов) увеличивал равновесную $AUC_{0\text{-}24ч}$ для ЭЭ на 50 – 60 %. Это увеличение концентрации ЭЭ следует принимать во внимание при выборе соответствующего перорального контрацептива для применения с эторикоксибом. Увеличение ЭЭ может приводить к увеличению частоты развития нежелательных явлений, связанных с применением пероральных контрацептивов (например, венозных тромбоэмболий 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 увеличивало среднее значение равновесной $AUC_{0\text{-}24ч}$ неконъюгированного эстрона (41 %), эквилина (76 %) и 17-β-эстрадиола (22 %). Влияние доз эторикоксиба, рекомендованных для длительного применения (30 мг, 60 мг и 90 мг), не изучалось. Эторикоксиб в дозе 120 мг изменял экспозицию ($AUC_{0\text{-}24ч}$) данных эстрогенных компонентов менее чем вдвое по сравнению с монотерапией препаратом, содержащим конъюгированные эстрогены, при увеличении дозы последнего с 0,625 мг 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.09.2024 № 19117
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Дигоксин

При применении эторикоксиба в дозе 120 мг один раз в сутки в течение 10 дней у здоровых добровольцев не наблюдалось изменения $AUC_{0\text{-}24ч}$ в равновесном состоянии или влияния на выведение дигоксина почками. Было отмечено увеличение показателя максимальной концентрации (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 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 приеме кетоконазола здоровыми добровольцами 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 %).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.09.2024 № 19117
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Вориконазол и миконазол

Одновременное применение сильных ингибиторов изофермента CYP3A4 (вориконазол для приема внутрь или местно миконазол, гель для полости рта) и эторикоксиба вызывало небольшое увеличение экспозиции эторикоксиба, которое на основании опубликованных данных не было признано клинически значимым.

Рифампицин

Одновременное применение 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. Хотя эти данные и могут указывать на необходимость повышения дозы, однако применять эторикоксиб в дозах, которые превышают рекомендованные для каждого показания (см. раздел 4.2) не следует, 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, в течение последнего триместра беременности может приводить к подавлению сокращений матки, преждевременному закрытию артериального протока у плода и возможному развитию олигогидрамниона и/или патологии почек у новорожденных (нарушение функции почек новорожденных). Эторикоксиб противопоказан при беременности (см. раздел 4.3). Если в период лечения наступила беременность, эторикоксиб необходимо отменить.

Лактация

У лактирующих крыс эторикоксиб выделяется с молоком. Исследований, подтверждающих выделение эторикоксиба с грудным молоком у женщин, не проводилось. Женщины, которые принимают эторикоксиб, должны прекратить грудное вскармливание (см. раздел 4.3).

Фертильность

Применение эторикоксиба, как и других лекарственных препаратов, ингибирующих ЦОГ-2,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.09.2024 № 19117
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 головокружения, сонливости или слабости, 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 остеоартритом (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 НР 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 НР 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 НР в целом был сходным с профилем в объединенных исследованиях ОА, РА и хронической боли в нижней части спины.

Табличное резюме нежелательных реакций

Следующие НР были зарегистрированы с большей частотой при применении эторикоксиба, чем при применении плацебо, в клинических исследованиях, включающих 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, а также в

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.09.2024 № 19117
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ходе пострегистрационного применения.

НР сгруппированы в соответствии с порядком на основании системно-органных классов (СОК).

СОК	НР	Частота[1]
Инфекции и инвазии	Альвеолярный остит	Часто
	Гастроэнтерит, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей	Нечасто
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Анемия (в основном в результате желудочно-кишечного кровотечения), лейкопения, тромбоцитопения	Нечасто
Нарушения со стороны иммунной системы	Реакции гиперчувствительности[2,4]	Нечасто
	Ангионевротический отек, анафилактические/анафилактоидные реакции, включая шок[2]	Редко
Нарушения метаболизма и питания	Отеки/задержка жидкости	Часто
	Снижение или повышение аппетита, увеличение массы тела	Нечасто
Психические нарушения	Тревога, депрессия, нарушения концентрации, галлюцинации[2]	Нечасто
	Спутанность сознания[2], беспокойство[2]	Редко
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение, головная боль	Часто
	Нарушение вкуса, бессонница, парестезия/гипестезия, сонливость	Нечасто
Нарушения со стороны органа зрения	Нечеткость зрения, конъюнктивит	Нечасто
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Звон в ушах, вертиго	Нечасто
Нарушения со стороны сердца	Ощущение сердцебиения, аритмия[2]	Часто
	Фибрилляция предсердий, тахикардия[2], ХСН, неспецифические изменения на электрокардиограмме (ЭКГ), стенокардия[2], инфаркт миокарда[5]	Нечасто
Нарушения со стороны сосудов	Артериальная гипертензия	Часто
	Приливы, нарушение мозгового кровообращения[5], транзиторная ишемическая атака, гипертонический криз[2], васкулит[2]	Нечасто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Бронхоспазм[2]	Часто
	Кашель, одышка, носовое кровотечение	Нечасто
Желудочно-кишечные нарушения	Боль в животе	Очень часто
	Запор, метеоризм, гастрит,	Часто

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.09.2024 № 19117
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

	изжога/гастроэзофагеальный рефлюкс, диарея, диспепсия/дискомфорт в эпигастральной области, тошнота, рвота, эзофагит, язвы слизистой оболочки полости рта	
	Вздутие живота, изменение перистальтики кишечника, сухость слизистой оболочки полости рта, гастродуоденальная язва, язва желудка, включая желудочно-кишечные перфорации и кровотечения, синдром раздраженного кишечника, панкреатит[2]	Нечасто
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Повышение сывороточной активности АЛТ, повышение активности АСТ в плазме крови	Часто
	Гепатит[2]	Редко
	Печеночная недостаточность[2], желтуха[2]	Редко[3]
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Экхимоз	Часто
	Отечность лица, кожный зуд, кожная 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	Спазм/судороги мышц, скелетно-мышечная боль/скованность	Нечасто
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Протеинурия, повышение креатинина в сыворотке крови, 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 в плазме крови, повышение сывороточной активности креатинфосфокиназы, гиперкалиемия, повышение концентрации мочевой кислоты в плазме крови	Нечасто
	Снижение содержания натрия в плазме крови	Редко

[1] Согласно частоте, зарегистрированной в базе данных клинического исследования: очень часто (≥ 1/10), часто (от ≥ 1/100 до < 1/10), нечасто (от ≥ 1/1000 до < 1/100), редко (от ≥ 1/10000 до < 1/1000), очень редко (< 1/10000).

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.09.2024 № 19117
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

[3] Частотная категория «редко» была определена на основании расчетной верхней границы 95 % доверительного интервала (ДИ) для 0 событий, учитывая количество пациентов, получавших эторикоксиб, в анализе данных III фазы, объединенных в зависимости от дозы и показания (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)

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

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, стр. 1.

Телефон: 8 (800) 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

https://www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

В клинических исследованиях прием эторикоксиба в разовой дозе до 500 мг или многократный прием до 150 мг/сутки 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 часто наблюдаемые нежелательные реакции соответствовали профилю

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.09.2024 № 19117
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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: нестероидные противовоспалительные препараты.

Код АТХ: M01AH05

Механизм действия

Эторикоксиб при пероральном приеме 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. 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 заживлении 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 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 (с использованием сходных методов оценки) продемонстрировали более высокую

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.09.2024 № 19117
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

эффективность по сравнению с плацебо в течение периода лечения продолжительностью 12 недель (при использовании 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 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.09.2024 № 19117
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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.

Безопасность

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

Программа MEDAL представляла собой проспективную программу оценки безопасности на основании 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 12800 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.09.2024 № 19117
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

явления более часто 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 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 1). 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 1

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 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)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.09.2024 № 19117
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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.

Как СС смертность, так 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. 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 (и статистически значимо выше для эторикоксиба в дозе 90 мг по сравнению с диклофенаком в дозе 150 мг в группе ОА исследования

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.09.2024 № 19117
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 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 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; 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 геморрагических нежелательных явлений со стороны верхних отделов ЖКТ (осложненных

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.09.2024 № 19117
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.09.2024 № 19117
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

явлений. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 подавляют образование системного (и, как следствие возможно, эндотелиального) простациклина, 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 пациентов пожилого возраста

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, 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 хорошо всасывается при приеме внутрь. Абсолютная биодоступность при приеме внутрь составляет около 100 %. При применении эторикоксиба у взрослых натощак в дозе 120 мг один раз в сутки до достижения равновесного состояния C_{max} составляет 3,6 мкг/мл. Время достижения максимальной концентрации (T_{Cmax}) в плазме крови – 1 ч после приема эторикоксиба. 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_{Cmax} на 2 ч.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.09.2024 № 19117
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 (V_{dss}) в равновесном состоянии составляет около 120 л.

Эторикоксиб проникает через плацентарный барьер и гематоэнцефалический барьер.

Биотрансформация

Эторикоксиб интенсивно метаболизируется. Менее 1 % дозы выводится почками в неизмененном виде. Основной путь метаболизма – образование 6'-гидроксиметил производного, катализируемое ферментами системы цитохромов. CYP3A4, по-видимому, 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. 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

После однократного внутривенного введения 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.

Лица пожилого возраста

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

Пол

Фармакокинетика эторикоксиба сходна у мужчин и женщин.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.09.2024 № 19117
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 показателя AUC приблизительно на 16 % по сравнению со здоровыми добровольцами, принимавшими эторикоксиб 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 60 мг один раз в день. 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

Фармакокинетика однократного применения эторикоксиба в дозе 120 мг у пациентов с нарушениями функции почек средней и тяжелой степени и с терминальной стадией заболевания почек, 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

Фармакокинетика эторикоксиба у пациентов детского возраста (в возрасте до 12 лет) не изучалась. 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

Эторикоксиб – ВЕРТЕКС, 60 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Целлюлоза микрокристаллическая 101

Лактозы моногидрат

Кроскармеллоза натрия

Повидон К-30

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.09.2024 № 19117
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Пленочная оболочка:

[Гипромеллоза

Гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза)

Тальк

Титана диоксид

Краситель железа оксид желтый]

или [сухая смесь для пленочного покрытия, содержащая гипромеллозу, гипролозу (гидроксипропилцеллюлозу), тальк, титана диоксид и краситель железа оксид желтый].

Эторикоксиб – ВЕРТЕКС, 90 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Целлюлоза микрокристаллическая 101

Лактозы моногидрат

Кроскармеллоза натрия

Повидон К-30

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

Пленочная оболочка:

[Гипромеллоза

Гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза)

Тальк

Титана диоксид

Краситель железа оксид желтый]

или [сухая смесь для пленочного покрытия, содержащая гипромеллозу, гипролозу (гидроксипропилцеллюлозу), тальк, титана диоксид и краситель железа оксид желтый].

Эторикоксиб – ВЕРТЕКС, 120 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Целлюлоза микрокристаллическая 101

Лактозы моногидрат

Кроскармеллоза натрия

Повидон К-30

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

Пленочная оболочка:

[Гипромеллоза

Гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.09.2024 № 19117
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Тальк

Титана диоксид

Краситель железа оксид желтый]

или [сухая смесь для пленочного покрытия, содержащая гипромеллозу, гипролозу (гидроксипропилцеллюлозу), тальк, титана диоксид и краситель железа оксид желтый].

6.2. Несовместимость

Не применимо

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 ºС.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

7, 10, 14, 15 или 30 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной или пленки поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной и фольги алюминиевой.

14 или 30 таблеток в банке из полиэтилена высокой плотности, укупоренной крышкой из полиэтилена высокой плотности.

1 или 2 контурные ячейковые упаковки по 7 таблеток, 1 контурная ячейковая упаковка по 10 таблеток, 1, 2 или 4 контурные ячейковые упаковки по 14 таблеток, 1 или 2 контурные ячейковые упаковки по 15 таблеток, 1 или 2 контурные ячейковые упаковки по 30 таблеток или одна банка вместе с листком-вкладышем в пачке из картона.

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

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Россия

АО «ВЕРТЕКС»

Адрес: 197350, г. Санкт-Петербург, Дорога в Каменку, д. 62, лит. А.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.09.2024 № 19117
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Телефон: 8 (800) 2000 305

Адрес электронной почты: vertex@vertex.spb.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

АО «ВЕРТЕКС»

Адрес: 197350, г. Санкт-Петербург, Дорога в Каменку, д. 62, лит. А.

Телефон: 8 (800) 2000 305

Адрес электронной почты: pharmacovigilance@vertex.spb.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика препарата Эторикоксиб – ВЕРТЕКС доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» https://eec.eaeunion.org/.