

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Эторикоксиб-СЗ, 30 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Эторикоксиб-СЗ, 60 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Эторикоксиб-СЗ, 90 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Эторикоксиб-СЗ, 120 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: эторикоксиб.

Эторикоксиб-СЗ, 30 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий, краситель азорубин (кармуазин) Е 122 (см. раздел 4.4).

Эторикоксиб-СЗ, 60 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

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

Эторикоксиб-СЗ, 90 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

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

Эторикоксиб-СЗ, 120 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Эторикоксиб-СЗ, 30 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-розового до розового цвета. На поперечном разрезе ядра таблеток от почти белого до светло-коричневого цвета.

Эторикоксиб-СЗ, 60 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-желтого до желтого цвета, с риской с одной стороны. На поперечном разрезе ядра таблеток от почти белого до светло-коричневого цвета.

Таблетку можно разделить на равные дозы.

Эторикоксиб-СЗ, 90 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета. На поперечном разрезе ядра таблеток от почти белого до светло-коричневого цвета.

Эторикоксиб-СЗ, 120 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой коричневатого-желтого цвета. На поперечном разрезе ядра таблеток от почти белого до светло-коричневого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Эторикоксиб-СЗ 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

Препарат Эторикоксиб-СЗ следует принимать в минимальной эффективной дозе минимально возможным коротким курсом.

Режим дозирования

Хроническая боль в нижней части спины

Рекомендуемая доза составляет 60 мг 1 раз в день. Продолжительность лечения не должна превышать 12 недель.

Остеоартрит

Рекомендуемая доза составляет 30 мг или 60 мг 1 раз в сутки.

Ревматоидный артрит (РА)

Рекомендуемая доза составляет 60 мг 1 раз в день. У некоторых пациентов с недостаточным облегчением симптомов прием увеличенной дозы 90 мг 1 раз в день может повысить эффективность. После стабилизации клинического состояния пациента целесообразно понизить титрованием дозу до 60 мг 1 раз в день. При отсутствии усиления терапевтического действия следует рассмотреть другие варианты лечения.

Анкилозирующий спондилит

Рекомендуемая доза составляет 60 мг 1 раз в день. У некоторых пациентов с недостаточным облегчением симптомов прием увеличенной дозы 90 мг 1 раз в день может повысить эффективность. После стабилизации клинического состояния пациента целесообразно понизить титрованием дозу до 60 мг 1 раз в день. При отсутствии усиления терапевтического действия следует рассмотреть другие варианты лечения.

Состояния, сопровождающиеся острой болью

При состояниях, сопровождающихся острой болью, эторикоксиб следует применять только в острый симптоматический период.

Острый подагрический артрит

Рекомендуемая в остром периоде доза составляет 120 мг 1 раз в сутки. Продолжительность использования препарата в дозе 120 мг составляет не более 8 дней.

Острая боль после стоматологических операций

Рекомендуемая доза составляет 90 мг 1 раз в сутки. При лечении острой боли после стоматологических операций эторикоксиб следует применять только в острый симптоматический период, ограниченный максимальной продолжительностью 3 дня.

Дозы, превышающие рекомендуемые для каждого показания, либо не имеют дополнительной эффективности, либо не изучались. Таким образом:

- суточная доза при остеоартрите не должна превышать 60 мг;
- суточная доза при РА 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, на период не более 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 (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).

Особые группы пациентов

Лица 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 почечной недостаточностью

Коррекции дозы у пациентов с клиренсом креатинина (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).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Независимо от показания к применению эторикоксиба пациентам с печеночной недостаточностью легкой степени (5–6 баллов по шкале Чайлд-Пью) не следует превышать дозу 60 мг 1 раз в день, пациентам с печеночной недостаточностью средней степени (7–9 баллов по шкале Чайлд-Пью) – 30 мг 1 раз в день. Рекомендуется соблюдать осторожность при применении эторикоксиба у пациентов с печеночной недостаточностью средней степени, так как клинический опыт применения эторикоксиба у данной группы пациентов ограничен. В связи с отсутствием клинического опыта применения эторикоксиба у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени (≥ 10 баллов по шкале Чайлд-Пью), эторикоксиб противопоказан для данной группы пациентов (см. разделы 4.3, 4.4, 5.1 и 5.2).

Дети

Дети в возрасте от 16 до 18 лет

Режим дозирования для детей в возрасте от 16 до 18 лет не отличается от режима дозирования для взрослых.

Дети в возрасте от 0 до 16 лет

Препарат Эторикоксиб-СЗ противопоказан у детей в возрасте от 0 до 16 лет (см. раздел 4.3).

Способ применения

Внутрь, независимо от времени 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, острого ринита, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух, и непереносимости ацетилсалициловой кислоты (АСК) или непереносимости других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), в том числе в анамнезе;
- беременность и лактация;
- печеночная недостаточность тяжелой степени (сывороточный альбумин <25 г/л или ≥ 10 баллов по шкале Чайлд-Пью);
- тяжелая почечная недостаточность (КК < 30 мл/мин);
- детский возраст до 16 лет;
- 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;
- прогрессирующие заболевания почек.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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. Рекомендуются 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 АСК, а также у пациентов с такими заболеваниями ЖКТ в анамнезе, как язва или желудочно-кишечное кровотечение.

Существует дополнительный риск развития нежелательных реакций со стороны ЖКТ (желудочно-кишечные язвы или другие осложнения со стороны ЖКТ) при одновременном применении эторикоксиба и АСК (даже в низких дозах). В долгосрочных клинических исследованиях (КИ) не наблюдалось достоверных различий в отношении безопасности для ЖКТ при применении селективных ингибиторов ЦОГ-2 в комбинации с АСК в сравнении с применением НПВП в комбинации с АСК (см. раздел 5.1).

Влияние на СС систему

Результаты КИ 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 селективных ингибиторов ЦОГ-2 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. разделы 4.2, 4.3, 4.8 и 5.1).

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

Селективные ингибиторы ЦОГ-2 не являются заменой АСК при профилактике СС тромбоэмболических заболеваний вследствие их недостаточного влияния на тромбоциты. Поэтому не следует прекращать применение антиагрегантных препаратов (см. разделы 4.5 и 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 эторикокиба может вызвать уменьшение образования простагландинов и 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 эторикокиб, наблюдались задержка жидкости, отек и артериальная гипертензия.

Применение всех НПВП, включая эторикокиб, может быть связано с возникновением или рецидивом ХСН. Информация о зависимости эффекта эторикокиба от дозы приведена в разделе 5.1. Следует соблюдать осторожность у пациентов, имеющих в анамнезе сердечную недостаточность, нарушение функции левого желудочка или гипертензию, 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 эторикокиба.

Применение эторикокиба, 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 эторикокибом 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 КИ продолжительностью до одного года приблизительно у 1 % пациентов, получавших лечение эторикокибом в дозах 30 мг, 60 мг и 90 мг в сутки, наблюдалось повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспартатаминотрансферазы (АСТ) (приблизительно в 3 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 3 раза выше верхнего предела нормы) применение эторикокиба 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 пострегистрационного 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. 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. 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 4.6 и 5.1).

Вспомогательные вещества

Препарат Эторикоксиб-СЗ содержит натрий. Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на 1 таблетку, то есть по сути «не содержит натрия».

Препарат Эторикоксиб-СЗ в дозировке 30 мг содержит краситель азорубин (кармуазин) Е 122, который может вызывать аллергические реакции и оказывать отрицательное влияние на активность и внимание детей.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Фармакодинамическое взаимодействие

Пероральные антикоагулянты (варфарин)

У пациентов, получающих варфарин, прием эторикоксиба в дозе 120 мг в день сопровождался увеличением примерно на 13 % международного нормализованного отношения (МНО) протромбинового времени. У пациентов, получающих пероральные антикоагулянты, следует контролировать показатели протромбинового времени и МНО во время начала терапии или изменения режима дозирования эторикоксиба, в особенности в первые несколько дней.

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

НПВП могут ослаблять эффект диуретиков и других антигипертензивных препаратов. У некоторых пациентов с нарушением функции почек (например, у пациентов с дегидратацией или у пациентов пожилого возраста с нарушенной функцией почек) одновременное применение ингибитора АПФ или АРА II и препаратов, ингибирующих циклооксигеназу,

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 эторикокиб одновременно с ингибиторами АПФ или с АРА II и препаратов, ингибирующих циклооксигеназу, может приводить к дополнительному ухудшению функции почек, включая возможное развитие острой почечной недостаточности, которая обычно носит обратимый характер. Следует понимать о возможности возникновения таких взаимодействий у пациентов, которые принимают эторикокиб одновременно с ингибиторами АПФ или с АРА II. Такую комбинацию следует назначать с осторожностью, особенно пациентам пожилого возраста. В начале комбинированного лечения, а также с определенной периодичностью в дальнейшем следует провести восполнение дефицита жидкости и рассмотреть вопрос мониторинга функции почек.

АСК

В исследовании с участием здоровых добровольцев эторикокиб в дозе 120 мг в день в равновесном состоянии не влиял на антитромбоцитарную активность АСК (81 мг 1 раз в день). Эторикокиб можно применять одновременно с АСК в низких дозах, предназначенных для профилактики СС заболеваний. Однако одновременное назначение низких доз АСК и эторикокиба может привести к увеличению частоты язвенного поражения ЖКТ и других осложнений по сравнению с приемом одного эторикокиба. Одновременное применение эторикокиба с АСК в дозах, превышающих рекомендуемые для профилактики СС осложнений, а также с другими НПВП не рекомендуется (см. раздел 4.4 и 5.1).

Циклоспорин и такролимус

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

Фармакокинетическое взаимодействие

Влияние эторикокиба 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 эторикокиба в дозах 60 мг, 90 мг и 120 мг 1 раз в день в течение 7 дней у пациентов, получавших 1 раз в неделю метотрексат в дозе от 7.5 мг до 20 мг по поводу РА. Эторикокиб в дозах 60 мг и 90 мг не оказывал влияния на концентрацию в плазме и почечный клиренс метотрексата. В одном исследовании эторикокиб 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 эторикокиба и метотрексата следует вести наблюдение на предмет возможного появления токсических эффектов метотрексата.

Пероральные контрацептивы

Прием эторикокиба 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 экспозицию ($AUC_{0-24ч}$) для ЭЭ на 37 %. Прием эторикокиба в дозе 120 мг с вышеуказанными пероральными контрацептивами (одновременно или с интервалом в 12 часов) увеличивал равновесную $AUC_{0-24ч}$ для ЭЭ на 50–60 %. Это увеличение концентрации ЭЭ следует

принимать во внимание при выборе соответствующего перорального контрацептива для одновременного применения с эторикоксибом. Подобный факт может приводить к увеличению частоты развития нежелательных реакций, связанных с применением пероральных контрацептивов (например, венозных тромбозов у женщин из группы риска).

Заместительная гормональная терапия (ЗГТ)

Назначение эторикоксиба в дозе 120 мг одновременно с препаратами для ЗГТ, содержащими конъюгированные эстрогены в дозе 0,625 мг, в течение 28 дней увеличивало среднее значение равновесной $AUC_{0-24ч}$ неконъюгированного эстрогена (41 %), эквилина (76 %) и 17- β -эстрадиола (22 %). Влияние доз эторикоксиба, рекомендуемых для длительного применения (30 мг, 60 мг и 90 мг), не изучалось. Эторикоксиб в дозе 120 мг изменял $AUC_{0-24ч}$ 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 реакций, 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 1 раз в день в течение 10 дней у здоровых добровольцев не наблюдалось изменения $AUC_{0-24ч}$ 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, биотрансформирующиеся 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, биотрансформируемыми в основном сульфотрансферазами человека (например, пероральный сальбутамол и миноксидил).

Влияние эторикоксиба на препараты, биотрансформирующиеся изоферментами системы цитохрома

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 биотрансформации эторикоксиба зависит от ферментов системы цитохрома. Изофермент CYP3A4 способствует биотрансформации эторикоксиба *in vivo*. Исследования *in vitro* дают основания полагать, что изоферменты CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 и CYP2C19

также могут катализировать основной путь биотрансформации, но их количественные характеристики *in vivo* не изучались.

Кетоконазол

Кетоконазол является мощным ингибитором изофермента CYP3A4. При приеме кетоконазола здоровыми добровольцами в дозе 400 мг 1 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 применение сильных ингибиторов изофермента CYP3A4 (вориконазол для приема внутрь или миконазол гель для полости рта) и эторикоксиба вызывало небольшое увеличение AUC 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. Эти данные могут указывать на необходимость повышения дозы, однократно применять эторикоксиб в дозах, которые превышают рекомендуемые 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, может приводить к подавлению сокращений матки и в последнем триместре беременности – к преждевременному закрытию артериального протока у плода.

Эторикоксиб противопоказан в период беременности. Если у женщины в период лечения наступила беременность, эторикоксиб необходимо отменить.

Случаи почечной дисфункции плода, которые приводили к уменьшению объема амниотической жидкости (маловодие), были зарегистрированы у беременных женщин, получавших НПВП на 20-й неделе беременности или позже. В некоторых случаях это может привести к неонатальной почечной дисфункции. Такие эффекты могут возникать вскоре после начала лечения НПВП; маловодие часто обратимо после прекращения лечения.

Лактация

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

Фертильность

Применение эторикоксиба, как и других препаратов, ингибирующих ЦОГ-2 и синтез простагландинов, 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 или сонливости, должны воздержаться от управления транспортными средствами и работы с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Безопасность применения эторикоксиба оценивалась в КИ, включающих 9 295 участников, в том числе 6 757 пациентов с остеоартрозом (ОА), РА, хронической болью в нижней части спины, анкилозирующим спондилитом (приблизительно 600 пациентов с ОА или РА получали лечение на протяжении 1 года или дольше).

В КИ профиль нежелательных реакций был сходным у пациентов с ОА или РА, которые принимали эторикоксиб на протяжении 1 года или дольше.

В КИ острого подагрического артрита пациенты получали эторикоксиб в дозе 120 мг/сут в течение 8 дней. Профиль нежелательных реакций 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, 17 412 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 КИ острой послеоперационной боли, связанной с проведением стоматологической операции, в которых 614 пациентов получали эторикоксиб в дозе 90 мг или 120 мг, профиль нежелательных реакций в целом был сходным с профилем в объединенных исследованиях ОА, РА и хронической боли в нижней части спины.

Табличное резюме нежелательных реакций

Следующие нежелательные реакции были зарегистрированы с большей частотой при применении эторикоксиба, чем при применении плацебо, в КИ, 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, а также в ходе пострегистрационного применения.

Частота нежелательных реакций, приведенных ниже, определялась следующим образом (классификация Всемирной организации здравоохранения):

очень часто ($\geq 1/10$);

часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$);

нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$);

редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$);

очень редко ($< 1/10\ 000$);

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
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	реакция гиперчувствительности ^{2,4}
	редко	ангионевротический отек, анафилактические/анафилктоидные реакции, включая шок ²
Нарушения метаболизма и питания	часто	отеки/задержка жидкости
	нечасто	снижение или усиление аппетита, увеличение массы тела
Психические нарушения	нечасто	тревога, депрессия, нарушения концентрации, галлюцинации ²
	редко	спутанность сознания ² , беспокойство ²
Нарушения со стороны нервной системы	часто	головокружение, головная боль
	нечасто	нарушение вкуса, бессонница, парестезия/гипестезия, сонливость
	частота неизвестна	внутричерепное кровоизлияние
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, аритмия ²
	нечасто	фибрилляция предсердий, тахикардия ² , ХСН, неспецифические изменения на ЭКГ, стенокардия ² , инфаркт миокарда ⁵
	частота неизвестна	тромбоз глубоких вен
Нарушения со стороны сосудов	часто	артериальная гипертензия
	нечасто	«приливы», нарушение мозгового кровообращения ⁵ , транзиторная ишемическая атака, гипертонический криз ² , васкулит ²
	частота неизвестна	легочная эмболия
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	часто	бронхоспазм ²
	нечасто	кашель, одышка, носовое кровотечение
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	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, панкреатит ²
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	часто	повышение активности АЛТ, повышение активности АСТ
	редко	гепатит ²
	редко ³	печеночная недостаточность ² , желтуха ²

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	часто	экхимоз
	нечасто	отечность лица, зуд, сыпь, эритема ² , крапивница ²
	редко	синдром Стивенса-Джонсона ² , токсический эпидермальный некролиз ² , фиксированная лекарственная эритема ²
Нарушения со стороны мышечной, костной 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, почечная недостаточность ²
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 Согласно частоте, зарегистрированной в базе данных КИ: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$).

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

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 ($n=15\,470$).

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 активноконтролируемых КИ при применении селективных ингибиторов ЦОГ-2 повышается риск развития серьезных артериальных тромботических реакций, включая инфаркт миокарда и инсульт. Исходя из имеющихся данных, маловероятно, что абсолютный риск развития данных реакций превышает 1 % в год (нечасто).

Следующие серьезные нежелательные реакции 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 лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Адрес электронной почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

В КИ прием эторикоксиба в разовой дозе до 500 мг или многократный прием до 150 мг/сут в течение 21 дня не вызывал существенных токсических реакций. Были получены сообщения об острой передозировке эторикоксибом, однако в большинстве случаев о нежелательных реакциях не сообщалось.

Симптомы

Наиболее часто наблюдаемые 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

Эторикоксиб-СЗ является воспроизведенным лекарственным препаратом.

Механизм действия

Эторикоксиб при пероральном приеме в терапевтических концентрациях является селективным ингибитором ЦОГ-2. В КИ эторикоксиб дозозависимо ингибировал ЦОГ-2, не оказывая влияния на циклооксигеназу-1 (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, ощущение 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 1 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 1 раз в день продемонстрировали более высокую эффективность по сравнению с плацебо в течение

периода лечения продолжительностью 12 недель (при использовании сходных методов лечения). 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 3 первичных конечных точек через 6 недель лечения. Доза 30 мг не изучалась при ОА суставов кистей рук.

У пациентов с РА эторикоксиб в дозе 60 мг и 90 мг 1 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 1 раз в день в течение всего периода лечения продолжительностью 8 дней уменьшал умеренную и сильную боль в суставах и воспаление. Эффективность была сравнима с эффективностью индометацина при применении его в дозе 50 мг 3 раза в день. Уменьшение боли отмечалось уже через 4 часа после начала лечения.

У пациентов с анкилозирующим спондилитом эторикоксиб при применении в дозе 90 мг 1 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 1 раз в день и 90 мг 1 раз в день демонстрировал аналогичную эффективность в сравнении с напроксеном 1000 мг 1 раз в день.

В КИ по изучению боли после стоматологических операций эторикоксиб в дозе 90 мг назначали 1 раз в день в течение 3 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 составил 28 минут после приема эторикоксиба.

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 17 804 пациента с ОА и 5 700 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 течение среднего периода 20,3 месяца (максимум 42,3 месяца, среднее значение 21,3 месяца). В данном исследовании регистрировали только серьезные нежелательные реакции и случаи выбывания из исследования вследствие любых нежелательных реакций.

В исследованиях EDGE и EDGE II сравнивали желудочно-кишечную переносимость эторикоксиба и диклофенака. Исследование EDGE включало 7 111 пациентов с ОА, получавших эторикоксиб в дозе 90 мг в день (в 1,5 раза превышающую дозу, рекомендуемую

для ОА) или диклофенак в дозе 150 мг в день в течение среднего периода в 9,1 месяца (максимум 16,6 месяца, медиана 11,4 месяца). Исследование EDGE II включало 4 086 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 месяца (максимум 33,1 месяца, в среднем 24 месяца). В объединенной Программе MEDAL 34 701 пациент с ОА или РА получали лечение в среднем в течение 17,9 месяцев (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

Не было значительного различия между эторикоксибом и диклофенаком в отношении частоты тромботических СС явлений. Кардиоренальные нежелательные реакции более часто наблюдались при назначении эторикоксиба, чем при назначении диклофенака, и данный эффект был дозозависимым (отдельные результаты представлены ниже).

Нежелательные реакции со стороны ЖКТ и печени наблюдались значительно чаще при назначении диклофенака, чем при назначении эторикоксиба. Частота нежелательных реакций в исследованиях EDGE и EDGE II, а также нежелательных реакций, признанных серьезными или потребовавших отмены лечения, в исследовании MEDAL была выше при назначении эторикоксиба, чем при назначении диклофенака.

Результаты оценки безопасности в отношении СС системы

Частота подтвержденных тромботических СС нежелательных реакций (включающих сердечные, цереброваскулярные и периферические сосудистые явления) была сопоставимой между группами, получавшими эторикоксиб и 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 тромботических СС нежелательных реакций 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 реакций (Программа MEDAL)»

	Эторикоксиб (N=16 819) 25 836 пациенто-лет	Диклофенак (N=16 483) 24 766 пациенто-лет	Сравнение между видами лечения
	Частота ¹ (95% ДИ)	Частота ¹ (95% ДИ)	Относительный риск (95% ДИ)
Подтвержденные тромботические СС серьезные нежелательные реакции			
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 пациентов-лет; ДИ – доверительный интервал, N – общее количество пациентов, включенных в популяцию пациентов, выполнивших требования протокола

При выполнении требований протокола – все реакции, 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 реакции, развившиеся до конца исследования (включены пациенты, которые могли подвергаться не включенным в исследование вмешательствам после прекращения приема исследуемого препарата).

Общее количество рандомизированных пациентов: n=17 412 для эторикоксиба и n=17 289 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 реакций, связанных с гипертензией, была статистически значительно выше для эторикоксиба, чем для диклофенака. Частота нежелательных реакций, связанных с ХСН (случаи выбывания из исследования и серьезные реакции), была сходной для эторикоксиба в дозе 60 мг и диклофенака в дозе 150 мг, но была значительно 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 в исследовании MEDAL). Частота подтвержденных нежелательных реакций, связанных с ХСН (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, и данный эффект был дозозависимым. Частота случаев выбывания из исследования вследствие нежелательных реакций, связанных с отеками, была выше для эторикоксиба по сравнению с диклофенаком в дозе 150 мг, и данный эффект был дозозависимым (статистически значимым 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 ХСН. 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 любой клинической нежелательной реакции со стороны ЖКТ (например, диспепсия, боль в животе, язва) была значительно ниже для эторикоксиба в сравнении с диклофенаком в рамках каждого из трехкомпонентных исследований программы MEDAL. Частота выбывания из исследования вследствие нежелательных клинических реакций 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 реакции со стороны верхних отделов ЖКТ были определены как перфорации, язвы и кровотечения. Осложненные нежелательные реакции со стороны верхних отделов ЖКТ включали перфорацию, непроходимость и осложненное кровотечение; неосложненные нежелательные реакции со стороны верхних отделов ЖКТ, неосложненные кровотечения и неосложненные язвы. Общая частота нежелательных реакций со стороны верхних отделов ЖКТ была значительно ниже для эторикоксиба в сравнении с диклофенаком. Достоверных различий между эторикоксибом и диклофенаком по частоте осложненных явлений обнаружено не было. Для подгруппы гемморагических нежелательных реакций 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 принимавших аспирин в низких дозах (около 33 % пациентов), не было статистически значимым.

Частота подтвержденных осложненных и неосложненных клинических нежелательных реакций со стороны верхних отделов ЖКТ на 100 пациенто-лет (перфорации, язвы и кровотечения (PUB)) составляла 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 реакций со стороны верхних отделов ЖКТ у пациентов пожилого возраста; максимальное снижение частоты наблюдалось у пациентов в возрасте ≥ 75 лет (1,35 [95% ДИ 0,94, 1,87] в сравнении с 2,78 [95 % ДИ 2,14, 3,56] явлений на 100 пациенто-лет для эторикоксиба и диклофенака соответственно).

Частота подтвержденных нежелательных реакций 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 значимо более низкой частотой выбывания из исследования вследствие нежелательных реакций 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 реакций со стороны печени. Частота нежелательных реакций на 100 пациенто-лет составила 0,22 для эторикоксиба и 1,84 для диклофенака ($p < 0,001$ для эторикоксиба в сравнении с диклофенаком). Тем не менее большинство нежелательных реакций со стороны печени в Программе MEDAL были несерьезными.

Дополнительные данные по безопасности, связанные с тромботическими СС явлениями

В КИ, за исключением исследования Программы MEDAL, приблизительно 3 100 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 содержащих напроксен. Тем не менее в сравнении с пациентами, получавшими напроксен в дозе 500 мг 2 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 тромбозомболических явлений. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 подавляют образование системного (и как следствие, возможно,

эндотелиального) простаглицина, 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 1 раз в день, чем у пациентов, получавших напроксен в дозе 500 мг 2 раза в день или ибупрофен в дозе 800 мг 3 раза в день. Частота развития язв при применении 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 2 раза в день), напроксеном (500 мг 2 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 на 14 день по сравнению с целекоксибом и напроксеном (среднее изменение 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 %. После приема препарата взрослыми натощак в дозе 120 мг 1 раз в сутки до достижения равновесного состояния $C_{\max}$ составляет 3,6 мкг/мл. Время достижения максимальной концентрации ($TC_{\max}$) в плазме крови – 1 час после приема. 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 $TC_{\max}$ на 2 часа. Данные результаты не считаются клинически значимыми. В КИ 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 биотрансформируется. Менее 1 % эторикоксиба выводится почками в неизменном виде. Основной путь биотрансформации – образование 6'-гидроксиметилэторикоксиба, катализируемое ферментами системы цитохромов. CYP3A4 способствует биотрансформации эторикоксиба *in vivo*. Исследования *in vitro* указывают, что изоферменты CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 и CYP2C19 также могут катализировать основной путь биотрансформации, но их количественное воздействие *in vivo* не изучалось. У человека обнаружено 5 метаболитов эторикоксиба. Основным метаболитом является 6'-карбоксиацетилэторикоксиб, образующийся при дополнительном окислении 6'-гидроксиметилэторикоксиба. Эти основные метаболиты не обладают заметной

активностью, либо являются слабыми ингибиторами ЦОГ-2. Ни один из этих метаболитов не ингибирует ЦОГ-1.

Элиминация

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

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

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

Фармакокинетические показатели однократного применения эторикоксиба в дозе 120 мг у пациентов с почечной недостаточностью средней и тяжелой степени и с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, 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).

Печеночная недостаточность

У пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени (5–6 баллов по шкале Чайлд-Пью) прием эторикоксиба в дозе 60 мг 1 раз в сутки сопровождался увеличением показателя AUC на 16 % по сравнению со здоровыми лицами, принимавшими эторикоксиб в той же дозе.

У пациентов с печеночной недостаточностью средней степени (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 1 раз в день не изучался в данной популяции.

Данные клинических и фармакокинетических исследований у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени (≥ 10 баллов по шкале Чайлд-Пью) отсутствуют.

Лица пожилого возраста

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

Пол

Фармакокинетика эторикоксиба сходна у мужчин и женщин.

Дети

Фармакокинетические параметры эторикоксиба у детей до 12 лет не изучались. В фармакокинетическом исследовании (n=16), проводившемся у подростков в возрасте от 12 до 17 лет, фармакокинетика у подростков с массой тела от 40 до 60 кг при приеме эторикоксиба в дозе 60 мг 1 раз в день и у подростков с массой тела более 60 кг при приеме эторикоксиба в дозе 90 мг 1 раз в день была аналогична фармакокинетике у взрослых при приеме эторикоксиба в дозе 90 мг 1 раз в день. Безопасность и эффективность эторикоксиба у детей не установлена.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Эторикоксиб-СЗ, 30 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро таблетки

целлюлоза микрокристаллическая 102
кальция гидрофосфата дигидрат
повидон К 30 (поливинилпирролидон среднемолекулярный)
кроскармеллоза натрия (примеллоза)
магния стеарат

Оболочка таблетки

гипромеллоза
полисорбат-80 (твин-80)
тальк
титана диоксид Е 171
алюминиевый лак на основе красителя азорубин (кармуазин) Е 122

Эторикоксиб-СЗ, 60 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро таблетки

целлюлоза микрокристаллическая 102
кальция гидрофосфата дигидрат
повидон К 30 (поливинилпирролидон среднемолекулярный)
кроскармеллоза натрия (примеллоза)
магния стеарат

Оболочка таблетки

гипромеллоза
полисорбат-80 (твин-80)
тальк
титана диоксид Е 171
алюминиевый лак на основе красителя хинолиновый желтый Е 104

Эторикоксиб-СЗ, 90 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро таблетки

целлюлоза микрокристаллическая 102
кальция гидрофосфата дигидрат
повидон К 30 (поливинилпирролидон среднемолекулярный)
кроскармеллоза натрия (примеллоза)
магния стеарат

Оболочка таблетки

гипромеллоза
полисорбат-80 (твин-80)
тальк
титана диоксид Е 171
алюминиевый лак на основе красителя хинолиновый желтый Е 104

Эторикоксиб-СЗ, 120 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро таблетки

целлюлоза микрокристаллическая 102
кальция гидрофосфата дигидрат
повидон К 30 (поливинилпирролидон среднемолекулярный)

кроскармеллоза натрия (примеллоза)

магния стеарат

Оболочка таблетки

гипромеллоза

полисорбат-80 (твин-80)

тальк

титана диоксид Е 171

краситель железа оксид желтый Е 172

алюминиевый лак на основе красителя хинолиновый желтый Е 104

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре ниже 25 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 7 или 14 таблеток в контурные ячейковые упаковки из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной или фольги алюминиевой с термосвариваемым покрытием.

По 30 таблеток во флаконы полимерные из полиэтилена низкого давления с крышками из полиэтилена высокого давления.

Свободное пространство во флаконах заполняют ватой медицинской гигроскопической.

На флаконы наклеивают этикетки из бумаги этикеточной или писчей, или самоклеящиеся.

Каждый флакон, 1 контурную ячейковую упаковку по 7 таблеток или 1, 2 контурные ячейковые упаковки по 14 таблеток вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

НАО «Северная звезда»

Юридический адрес: 111524, г. Москва, вн.тер.г муниципальный округ Перово, ул. Электродная, д. 2, стр. 34, помещ. 47/2

Телефон: +7 (495) 137-80-22

Адрес электронной почты: electro@ns03.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

НАО «Северная звезда»

Ленинградская обл., муниципальный район Всеволожский, г.п. Кузьмолдовское,
гп. Кузьмолдовский, ул. Заводская, д. 4, к. 1

Телефон: +7 (812) 309-21-77

Адрес электронной почты: safety@ns03.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Эторикоксиб-СЗ доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации):

https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC/