

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Эторикоксиб-АМ, 30 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
Эторикоксиб-АМ, 60 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
Эторикоксиб-АМ, 90 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
Эторикоксиб-АМ, 120 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: эторикоксиб.

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

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

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

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

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

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

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

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

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

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета.

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

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета.

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

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета.

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

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Лекарственный препарат Эторикоксиб-АМ показан взрослым и подросткам в возрасте 16 лет и старше для симптоматической терапии остеоартрита, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, а также для ослабления боли и признаков воспаления, связанных с острым подагрическим артритом.

Лекарственный препарат Эторикоксиб-АМ показан взрослым и подросткам в возрасте 16 лет и старше для краткосрочной терапии умеренной боли вследствие проведения

стоматологической операции.

Решение о назначении селективного ингибитора циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) должно основываться на оценке всех индивидуальных рисков для пациента (см. разделы 4.3 и 4.4).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Поскольку риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений при применении эторикоксиба может повышаться при увеличении дозы и длительности применения, следует использовать минимальные эффективные дозы на протяжении максимально короткого периода времени. Следует периодически пересматривать необходимость облегчения симптомов и ответ на проводимое лечение, особенно у пациентов с остеоартритом (см. разделы 4.3, 4.4, 4.8 и 5.1).

Остеоартрит (ОА)

Рекомендуемая доза составляет 30 мг один раз в сутки. У некоторых пациентов при отсутствии достаточного эффекта следует рассмотреть вопрос об увеличении дозы до 60 мг один раз в сутки. При отсутствии эффекта следует рассмотреть вопрос о других возможных методах лечения.

Ревматоидный артрит (РА)

Рекомендуемая доза составляет 60 мг один раз в сутки. У некоторых пациентов, при недостаточном облегчении симптомов, увеличение дозы до 90 мг один раз в сутки может усилить терапевтический эффект.

После стабилизации клинического состояния пациента может быть целесообразным снижение дозы до 60 мг один раз в сутки. При отсутствии усиления терапевтического действия следует рассмотреть другие варианты лечения.

Анкилозирующий спондилит (АС)

Рекомендуемая доза составляет 60 мг один раз в сутки. У некоторых пациентов, при недостаточном облегчении симптомов, увеличение дозы до 90 мг один раз в сутки может усилить терапевтический эффект. После стабилизации клинического состояния пациента может быть целесообразным снижение дозы до 60 мг один раз в сутки. При отсутствии усиления терапевтического действия следует рассмотреть другие варианты лечения.

Состояния, сопровождающиеся острой болью

При состояниях, сопровождающихся острой болью, эторикоксиб следует применять только на протяжении периода острой симптоматики.

Острый подагрический артрит

Рекомендуемая доза составляет 120 мг один раз в сутки. В клинических исследованиях лечения острого подагрического артрита эторикоксиб применяли на протяжении 8 дней.

Острая боль после стоматологических операций

Рекомендуемая доза составляет 90 мг один раз в сутки на протяжении максимум 3 дней. При необходимости для некоторых пациентов в дополнение к препарату Эторикоксиб-АМ могут быть рассмотрены другие методы послеоперационного обезболивания в течение трехдневного периода лечения.

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

Доза при ОА не должна превышать 60 мг в сутки.

Доза при РА и АС не должна превышать 90 мг в сутки.

Доза при острой подагре не должна превышать 120 мг в сутки, а лечение должно проводиться на протяжении максимум 8 дней.

Доза при острой боли после стоматологической операции не должна превышать 90 мг в сутки, а лечение должно проводиться на протяжении максимум 3 дней.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

Коррекция дозы у пациентов пожилого возраста не требуется. Как и при применении других лекарственных препаратов, при применении препарата Эторикоксиб-АМ у пациентов пожилого возраста следует соблюдать осторожность (см. раздел 4.4).

Пациенты с почечной недостаточностью

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

Пациенты с печеночной недостаточностью

Независимо от показания к применению пациентам с нарушением функции печени легкой степени тяжести (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью) не следует превышать дозу 60 мг один раз в сутки. Пациентам с нарушением функции печени умеренной степени тяжести (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) независимо от показания к применению не следует превышать дозу 30 мг один раз в сутки.

Рекомендуется соблюдать осторожность у пациентов с нарушением функции печени умеренной степени тяжести, так как клинический опыт у данной группы пациентов ограничен. В связи с отсутствием клинического опыта у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (≥ 10 баллов по шкале Чайлд-Пью) эторикоксиб противопоказан для данной группы пациентов (см. разделы 4.3, 4.4 и 5.2).

Дети

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

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

Способ применения

Для приема внутрь, независимо от приема пищи.

Начало эффекта наступает быстрее, если препарат принимают перед приемом пищи, что следует учитывать при необходимости быстрого ослабления симптомов.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к эторикоксибу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Пептическая язва в стадии обострения или острое желудочно-кишечное кровотечение.
- Пациенты, у которых возникали бронхоспазм, острый ринит, назальные полипы, ангионевротический отек, крапивница или другие аллергические реакции после применения ацетилсалициловой кислоты или нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), включая ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2).
- Беременность и период лактации (см. разделы 4.6 и 5.3).
- Тяжелые нарушения функции печени (альбумин сыворотки крови < 25 г/л или ≥ 10 баллов по шкале Чайлд-Пью).
- Установленный почечный клиренс креатинина < 30 мл/мин.

- Детский и подростковый возраст до 16 лет.
- Воспалительные заболевания кишечника.
- Хроническая сердечная недостаточность (II-IV функциональный класс по NYHA).
- Пациенты с артериальной гипертензией, у которых показатели артериального давления постоянно выше 140/90 мм рт. ст. и не контролируются в достаточной мере.
- Установленная ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических артерий и/или сердечно-сосудистое заболевание.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Влияние на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ)

Сообщалось об осложнениях со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта (перфорации, язвы или кровотечения), иногда с летальным исходом, у пациентов, которые применяли эторикоксиб.

Рекомендуется соблюдать осторожность при лечении пациентов с высоким риском развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта при применении НПВП, в частности у пожилых пациентов, которые одновременно применяют другие НПВП, в т. ч. ацетилсалициловую кислоту, а также у пациентов с такими заболеваниями желудочно-кишечного тракта в анамнезе, как язва или желудочно-кишечное кровотечение.

Существует дополнительный риск возникновения нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта (желудочно-кишечные язвы или другие осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта) при одновременном применении эторикоксиба и ацетилсалициловой кислоты (даже в низких дозах). В долгосрочных клинических исследованиях не наблюдалось достоверного отличия относительно безопасности для желудочно-кишечного тракта при применении селективного ингибитора ЦОГ-2 + ацетилсалициловая кислота и НПВП + ацетилсалициловая кислота (см. раздел 5.1).

Влияние на сердечно-сосудистую систему

Результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что применение селективных ингибиторов ЦОГ-2 может быть связано с риском возникновения тромботических осложнений (особенно инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта) относительно плацебо и некоторых НПВП. Поскольку риск развития сердечно-сосудистых заболеваний при приеме эторикоксиба может повышаться при увеличении дозы и продолжительности применения, препарат следует применять в минимальных эффективных дозах на протяжении максимально короткого периода времени. 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 с выраженными факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений (такими как артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, курение) следует назначать лечение эторикоксибом только после тщательной оценки (см. раздел 5.1).

Селективные ингибиторы ЦОГ-2 не являются заменой ацетилсалициловой кислоты при профилактике сердечно-сосудистых тромбэмболических 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. Поэтому, при наличии условий, отрицательно влияющих на почечную перфузию, применение эторикоксиба может вызвать уменьшение образования простагландинов и, вследствие этого, снижение почечного кровотока и ослабление функции почек. Риск развития

данной реакции наиболее высок для пациентов с уже имеющимися значительными нарушениями функции почек, декомпенсированной сердечной недостаточностью или циррозом печени. У таких пациентов необходимо осуществлять контроль функции почек.

Задержка жидкости, отеки и артериальная гипертензия

Как и при применении других препаратов, ингибирующих синтез простагландинов, у пациентов, принимающих эторикокиб, наблюдались задержка жидкости, отек и гипертензия. Применение всех НПВП, включая эторикокиб, может быть связано с возникновением или рецидивом хронической сердечной недостаточности. Информация о зависимости эффекта эторикокиба от дозы приведена в разделе 5.1. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам, имеющим в анамнезе сердечную недостаточность, нарушение функции левого желудочка или артериальную 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 сопровождаться более частой и тяжелой артериальной гипертензией, чем при применении некоторых других НПВП и селективных ингибиторов ЦОГ-2. Во время лечения эторикокибом следует обратить особое внимание на контроль артериального давления (см. раздел 4.3). Артериальное давление следует контролировать в течение 2 недель после начала лечения и периодически в дальнейшем. При значительном повышении артериального давления необходимо рассмотреть возможность альтернативного лечения.

Влияние на функцию печени

В клинических исследованиях 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 три и более раз относительно верхней границы нормы).

Следует наблюдать за состоянием всех пациентов с симптомами и/или признаками нарушения функции печени, а также пациентов с патологическими показателями функции печени. В случае признаков недостаточности функции печени или выявления постоянных отклонений показателей функции печени (в три раза выше верхней границы нормы) применение препарата Эторикокиб-АМ 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 эторикокиба. При применении эторикокиба у пациентов пожилого возраста и у пациентов с нарушением функции почек, печени или сердца необходимо соответствующее медицинское наблюдение.

С осторожностью следует начинать лечение эторикокибом у пациентов с дегидратацией. Перед началом терапии эторикокибом 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 (см. раздел 4.8). Риск развития таких реакций у пациентов 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 эторикокиб (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. Препарат Эторикоксиб-АМ должен быть отменен при первом появлении кожной сыпи, поражений слизистых оболочек или любого другого признака гиперчувствительности.

Эторикоксиб 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 синтез циклооксигеназы/простагландинов, не рекомендуется женщинам, которые планируют беременность (см. разделы 4.6, 5.1 и 5.3).

Вспомогательные вещества

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия в одной таблетке, то есть по сути «не содержит натрия».

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Фармакодинамические взаимодействия

Пероральные антикоагулянты. У пациентов, состояние которых стабилизировано при длительной терапии варфарином, прием эторикоксиба в дозе 120 мг один раз в сутки сопровождался увеличением приблизительно на 13 % Международного нормализованного отношения (МНО) протромбинового времени. Следовательно, у пациентов, получающих пероральные антикоагулянты, следует тщательно контролировать показатели МНО протромбинового времени, особенно в первые несколько дней в начале лечения эторикоксибом или при изменении дозы эторикоксиба (см. раздел 4.4).

Диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и антагонисты ангиотензина 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 антагониста ангиотензина II и препаратов, ингибирующих циклооксигеназу, может приводить к дополнительному ухудшению функции почек, включая возможное развитие острой почечной недостаточности, которая обычно носит обратимый характер. Следует учитывать возможность возникновения таких взаимодействий у пациентов, которые принимают эторикоксиб одновременно с ингибиторами АПФ или с антагонистами ангиотензина II. В связи с этим, такую комбинацию следует назначать с осторожностью, особенно пациентам пожилого возраста. В начале комбинированного лечения, а также с определенной периодичностью в дальнейшем следует провести адекватное восполнение дефицита жидкости и рассмотреть вопрос мониторинга функции почек.

Ацетилсалициловая кислота. В исследовании с участием здоровых субъектов эторикоксиб в дозе 120 мг один раз в сутки в равновесном состоянии не влиял на антитромбоцитарную активность ацетилсалициловой кислоты (81 мг один раз в сутки). Препарат Эторикоксиб-АМ можно назначать одновременно с ацетилсалициловой кислотой в дозах, предназначенных для профилактики сердечно-сосудистых осложнений (низкие дозы ацетилсалициловой кислоты). Однако одновременное назначение низких доз ацетилсалициловой кислоты и эторикоксиба может привести к увеличению частоты язвенного поражения желудочно-кишечного тракта и других осложнений по сравнению с монотерапией эторикоксибом. Одновременное применение эторикоксиба с ацетилсалициловой кислотой в дозах, превышающих рекомендованные для профилактики сердечно-сосудистых осложнений, а также с другими НПВП не рекомендуется (см. разделы 5.1 и 4.4).

Дигоксин. Эторикоксиб в дозе 120 мг при назначении один раз в сутки в течение 10 дней здоровым субъектам не оказывал влияния на равновесную AUC_{0-24} в плазме или выведение дигоксина почками. Было отмечено увеличение показателя C_{max} дигоксина (приблизительно на 33 %). Такое повышение, как правило, не является существенным для большинства пациентов. Однако при одновременном применении эторикоксиба и дигоксина следует наблюдать за состоянием пациентов с высоким риском развития токсического действия дигоксина.

Влияние эторикоксиба на препараты, метаболизирующиеся сульфотрансферазами

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

Влияние эторикоксиба на препараты, метаболизирующиеся изоферментами системы CYP

На основании результатов исследований *in vitro* не ожидается, что эторикоксиб будет ингибировать изоферменты цитохрома P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4. В исследовании с участием здоровых субъектов 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 CYP. CYP3A4, по-видимому, способствует метаболизму эторикоксиба *in vivo*. Исследования *in vitro* указывают на то, что CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 и CYP2C19 также могут катализировать основной путь метаболизма, но их количественные характеристики *in vivo* не изучались.

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

Вориконазол и миконазол. Одновременное назначение эторикоксиба и вориконазола перорально или миконазола в виде орального геля для местного применения, сильных ингибиторов CYP3A4, вызывало небольшое увеличение экспозиции эторикоксиба, которое на основании опубликованных данных не было признано клинически значимым.

Рифампицин. Одновременное назначение эторикоксиба с рифампицином, мощным индуктором ферментов CYP, приводило к снижению концентрации эторикоксиба в плазме крови на 65 %. Такое взаимодействие может приводить к рецидиву симптомов при одновременном применении эторикоксиба с рифампицином. Хотя эти данные могут указывать на необходимость повышения дозы, применение эторикоксиба в дозах, которые превышают рекомендованные для каждого показания, не изучалось и поэтому не рекомендовано (см. раздел 4.2).

Антациды. Антацидные препараты не оказывают клинически значимого влияния на фармакокинетику эторикоксиба.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Клинических данных о применении эторикоксиба в период беременности (см. раздел 5.3). Потенциальный риск у женщин в период беременности неизвестен. Применение эторикоксиба, как и других препаратов, ингибирующих синтез простагландинов, может приводить к подавлению сокращений матки и в последнем триместре беременности – к преждевременному закрытию артериального протока у плода. Эторикоксиб противопоказан в период беременности (см. раздел 4.3). Если у женщины в период лечения наступила беременность, эторикоксиб необходимо отменить.

Лактация

Неизвестно выделяется ли эторикоксиб с молоком у человека. У лактирующих крыс эторикоксиб выделяется с молоком. Женщины, которые принимают эторикоксиб, должны прекратить грудное вскармливание (см. разделы 4.3 и 5.3).

Фертильность

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

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

Пациенты, у которых во время применения эторикоксиба отмечались случаи пространственной дезориентации, головокружения или сонливости, должны воздержаться от управления транспортными средствами и работы с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

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

В клиническом исследовании острого подагрического артрита пациенты получали эторикоксиб в дозе 120 мг один раз в сутки в течение восьми 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 сердечно-сосудистой системы, обобщающей данные трех активно-контролируемых исследований, 17 412 пациентов с ОА или РА получали эторикоксиб (60 мг или 90 мг) в среднем в течение 18 месяцев (см. раздел 5.1).

В клинических исследованиях острой послеоперационной боли, связанной с проведением стоматологической операции, в которых 614 пациентов получали эторикоксиб (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 препарата, чем при применении плацебо, в клинических исследованиях у 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 до рекомендуемой дозы в течение 12 недель, в исследованиях Программы MEDAL

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

Системно-органные классы	Нежелательные реакции	Частота проявления ¹
Инфекции и инвазии	альвеолярный остит	часто
	гастроэнтерит, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящего тракта	нечасто
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	анемия (преимущественно 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 усиление аппетита, увеличение массы тела	нечасто
Психические нарушения	тревожность, депрессия, нарушения концентрации, галлюцинации ²	нечасто
	спутанность сознания ² , беспокойство ²	редко
Нарушения со стороны нервной системы	головокружение, головная боль	часто
	дисгевзия, 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 , хроническая сердечная недостаточность, неспецифические изменения на ЭКГ, стенокардия ² , инфаркт миокарда ⁵	нечасто
Нарушения со стороны сосудов	гипертензия	часто
	приливы, нарушение мозгового кровообращения ⁵ , транзиторная ишемическая атака, гипертонический криз ² , васкулит ²	нечасто
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, изжога / гастроэзофагеальный рефлюкс, диарея, диспепсия / дискомфорт в эпигастрии, тошнота, рвота, эзофагит, язвы слизистой оболочки полости рта	часто
	вздутие живота, изменение перистальтики кишечника, сухость слизистой оболочки полости рта, гастродуоденальная язва, язва желудка, включая желудочно-кишечные перфорации и	нечасто

	кровотечения, синдром раздраженного кишечника, панкреатит ²	
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	повышение активности АЛТ, повышение активности АСТ	часто
	гепатит ²	редко
	печеночная недостаточность ² , желтуха ²	редко ³
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	экхимоз	часто
	отечность лица, зуд, сыпь, эритема ² , крапивница ²	нечасто
	синдром Стивенса-Джонсона ² , токсический эпидермальный некролиз ² , фиксированная лекарственная эритема ²	редко ³
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	спазмы/судороги мышц, скелетно-мышечная боль/скованность	нечасто
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	протеинурия, повышение уровня креатинина в сыворотке крови, декомпенсированная почечная недостаточность / почечная недостаточность ² (см. раздел 4.4)	нечасто
Общие нарушения и реакции в месте введения	астения/слабость, гриппоподобный синдром	часто
	боль в грудной клетке	нечасто
Лабораторные и инструментальные данные	повышение уровня азота мочевины в крови, повышение уровня креатинфосфокиназы, гиперкалиемия, повышение уровня мочевой кислоты	нечасто
	снижение уровня натрия в крови	редко

1. Категория частоты: установлена для каждого термина нежелательной реакции по частоте возникновения, зарегистрированной в базе данных клинических исследований: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1000$), 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 по данным клинических исследований, объединенных в зависимости от показания к применению и дозы.
3. Частотная категория «Редко» была определена в соответствии с руководством (версия 2, сентябрь 2009 г.) для Краткой Характеристики Препарата (SmPC) на основании расчетной верхней границы 95 % доверительного интервала для 0 событий, учитывая количество пациентов, получавших эторикоксиб в анализе данных III фазы, объединенных в зависимости от дозы и показания к применению ($n=15470$).
4. Гиперчувствительность включает термины «аллергия», «лекарственная аллергия», «гиперчувствительность к лекарственному средству», «гиперчувствительность», «гиперчувствительность неуточненная», «реакция гиперчувствительности» и «неспецифическая аллергия».
5. По результатам данных анализа долгосрочных плацебо-контролируемых и активно-контролируемых клинических исследований при применении селективных ингибиторов ЦОГ-2 повышается риск развития серьезных артериальных тромботических явлений, включая инфаркт миокарда и инсульт. Исходя из имеющихся данных, маловероятно, что абсолютный риск развития данных явлений превышает 1 % в год (нечасто).

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга «польза – риск» лекарственного препарата.

Медицинским работникам рекомендуется сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Тел./факс: +375 17 242 00 29

Адрес электронной почты: rcpl@rceth.by

Сайт: www.rceth.by

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: www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Казахстан

Адрес: 010000, Астана, ул. А. Иманова, 13

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Департамент фармаконадзора и мониторинга безопасности, эффективности и качества медицинских изделий

Телефон: +7 7172 235 135

Электронная почта: pdlc@dari.kz

Сайт: www.ndda.kz

4.9. Передозировка

В клинических исследованиях прием эторикоксиба в разовой дозе до 500 мг или многократный прием до 150 мг в 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. Наиболее часто наблюдаемые нежелательные реакции соответствовали профилю безопасности эторикоксиба (например, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, кардиоренальные явления).

В случае передозировки целесообразно применять обычные поддерживающие меры, такие как удаление неабсорбированного препарата из желудочно-кишечного тракта, клиническое наблюдение и, при необходимости, поддерживающая терапия.

Эторикоксиб не выводится при гемодиализе, выводится ли эторикоксиб при перитонеальном диализе неизвестно.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты. Коксибы.

Механизм действия

Эторикоксиб при пероральном приеме в терапевтических концентрациях является селективным ингибитором циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2).

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

Циклооксигеназа отвечает за образование простагландинов. Выделены две изоформы циклооксигеназы – ЦОГ-1 и ЦОГ-2. ЦОГ-2 представляет собой изофермент, который индуцируется под действием различных провоспалительных медиаторов и рассматривается как основной фермент, отвечающий за синтез простаноидных медиаторов боли, воспаления и лихорадки. ЦОГ-2 участвует в процессах овуляции, имплантации и закрытия артериального протока, регуляции функции почек и центральной нервной системы (индукция лихорадки, ощущения боли, когнитивная функция), а также может играть определенную роль в процессе 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 остеоартрозом (ОА) эторикоксиб при применении в дозе 60 мг один раз в сутки 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 сутки продемонстрировали более высокую 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 3 первичных конечных точек через 6 недель лечения. Доза 30 мг не изучалась при остеоартрозе суставов кистей рук.

У пациентов с ревматоидным артритом (РА) эторикоксиб при применении в дозах 60 мг и 90 мг один раз в сутки 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. В исследованиях, оценивающих дозу 60 мг в сравнении с дозой 90 мг, эторикоксиб 60 мг один раз в сутки и 90 мг один раз в сутки были более эффективными, чем плацебо. Доза 90 мг превосходила дозу 60 мг для общей оценки боли у пациентов (визуальная аналоговая шкала 0-100 мм) со средним улучшением -2,71 мм (95 % ДИ: -4,98 мм, -0,45 мм).

У пациентов с наличием приступов острого подагрического артрита эторикоксиб при применении в дозе 120 мг один раз в сутки 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 сутки. Уменьшение боли отмечалось уже через 4 часа после начала лечения.

У пациентов с анкилозирующим спондилитом эторикоксиб при применении в дозе 90 мг один раз в сутки 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, оценивающем дозу эторикоксиба 60 мг в сравнении с

дозой 90 мг, эторикоксиб в дозе 60 мг один раз в сутки и 90 мг один раз в сутки демонстрировал аналогичную эффективность в сравнении с напроксеном 1000 мг один раз в сутки. Среди участников с недостаточным ответом при дозе 60 мг в сутки в течение 6 недель, повышение дозы до 90 мг в сутки улучшило оценку интенсивности боли в спине (визуально-аналоговая шкала 0-100 мм) по сравнению с продолжением приема по 60 мг в сутки со средним улучшением на -2,70 мм (95 % ДИ: -4,88 мм, -0,52 мм).

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

Безопасность

Многонациональная программа оценки долгосрочного назначения эторикоксиба и диклофенака при артритах (MEDAL)

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

Исследование MEDAL представляло собой исследование, длительность которого определялась достижением конечных точек (СС явлений), включающее 17 804 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 сутки 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 сутки (в 1,5 раза больше дозы, рекомендуемой при ОА) или диклофенак в дозе 150 мг в сутки 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 сутки или диклофенак в дозе 150 мг в сутки в среднем в течение 19,2 месяцев (максимум 33,1 месяца, медиана 24 месяца).

В объединенной Программе MEDAL 34 701 пациент с ОА или РА получали лечение в среднем в течение 17,9 месяца (максимум 42,3 месяца, медиана 16,3 месяца), около 12 800 пациентов получали лечение в течение более 24 месяцев. У включенных в Программу MEDAL пациентов при исходной оценке был зарегистрирован широкий спектр сердечно-сосудистых и желудочно-кишечных факторов риска. Были исключены пациенты с недавно перенесенным инфарктом миокарда, а также с аортокоронарным шунтированием или чрескожным коронарным вмешательством в течение 6 месяцев перед включением в исследование. В исследованиях разрешалось применять гастропротекторы и низкие дозы ацетилсалициловой кислоты.

Общая безопасность

Достоверных различий между эторикоксибом и диклофенаком в отношении частоты тромботических сердечно-сосудистых явлений обнаружено не было. Сердечно-сосудистые нежелательные явления более часто наблюдались при назначении эторикоксиба, чем при назначении диклофенака, данный эффект был дозозависимым (отдельные результаты представлены ниже). Нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта 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 сердечно-сосудистых нежелательных явлений (включавших сердечные, цереброваскулярные и периферические сосудистые явления) была сопоставимой между группами, получавшими эторикоксиб или диклофенак (данные приведены в таблице ниже). По частоте тромботических явлений не было выявлено статистически значимых различий между эторикоксибом и диклофенаком во всех проанализированных подгруппах, включая категории пациентов в диапазоне исходного сердечно-сосудистого риска. При рассмотрении по отдельности относительный риск для подтвержденных серьезных тромботических сердечно-сосудистых нежелательных явлений был сходным для эторикоксиба (при приеме в дозе 60 мг или 90 мг) и диклофенака (при приеме в дозе 150 мг).

Частота подтвержденных тромботических сердечно-сосудистых явлений (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 сердечно-сосудистые серьезные нежелательные явления			
При выполнении требований протокола	1,24 (1,11, 1,38)	1,30 (1,17, 1,45)	0,95 (0,81, 1,11)
В зависимости от назначенного лечения	1,25 (1,14, 1,36)	1,19 (1,08, 1,30)	1,05 (0,93, 1,19)
Подтвержденные сердечные явления			
При выполнении требований протокола	0,71 (0,61, 0,82)	0,78 (0,68, 0,90)	0,90 (0,74, 1,10)
В зависимости от назначенного лечения	0,69 (0,61, 0,78)	0,70 (0,62, 0,79)	0,99 (0,84, 1,17)
Подтвержденные цереброваскулярные явления			
При выполнении требований протокола	0,34 (0,28, 0,42)	0,32 (0,25, 0,40)	1,08 (0,80, 1,46)
В зависимости от назначенного лечения	0,33 (0,28, 0,39)	0,29 (0,24, 0,35)	1,12 (0,87, 1,44)
Подтвержденные периферические сосудистые явления			
При выполнении требований протокола	0,20 (0,15, 0,27)	0,22 (0,17, 0,29)	0,92 (0,63, 1,35)
В зависимости от назначенного лечения	0,24 (0,20, 0,30)	0,23 (0,18, 0,28)	1,08 (0,81, 1,44)

¹ Количество явлений на 100 пациенто-лет, ДИ=доверительный интервал, n=общее количество пациентов, включенных в популяцию пациентов, выполнивших требования протокола.

При выполнении требований протокола – все явления, развившиеся на фоне исследуемой терапии для течение 14 дней с момента ее прекращения (исключены пациенты, которые получили препарат, 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=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 гипертензия в анамнезе. В этом исследовании частота выбывания вследствие нежелательных явлений, связанных с гипертензией, была статистически значимо выше для эторикоксиба, чем для диклофенака. Частота нежелательных явлений, связанных с хронической сердечной недостаточностью (случаи выбывания из исследования и серьезные явления), была сходной для эторикоксиба в дозе 60 мг и диклофенака в дозе 150 мг, но была выше для эторикоксиба в дозе 90 мг по сравнению с диклофенаком в дозе 150 мг (статистически значимо выше для эторикоксиба в дозе 90 мг по сравнению с диклофенаком в дозе 150 мг в группе ОА исследования MEDAL). Частота подтвержденных нежелательных явлений, связанных с хронической сердечной недостаточностью (явления, которые были серьезными и привели к госпитализации или посещению отделения неотложной помощи), была незначительно выше для эторикоксиба по сравнению с диклофенаком в дозе 150 мг, и 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, и данный эффект был дозозависимым (статистически значимый для эторикоксиба в дозе 90 мг, но не для эторикоксиба в дозе 60 мг).

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

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

Результаты оценки желудочно-кишечной переносимости в Программе MEDAL

В каждом из трех исследований, входящих в Программу MEDAL, частота выбывания из исследования для любого клинического нежелательного явления со стороны ЖКТ (например, диспепсия, боль в животе, язвы) была достоверно ниже для эторикоксиба в сравнении с диклофенаком. Частота выбывания из исследования вследствие нежелательных клинических явлений со стороны ЖКТ на 100 пациенто-лет за весь период исследования была следующей: 3,23 для эторикоксиба и 4,96 для диклофенака в исследовании MEDAL; 9,12 для эторикоксиба и 12,28 для диклофенака в исследовании EDGE; и 3,71 для эторикоксиба и 4,81 для диклофенака в исследовании EDGE II.

Результаты оценки безопасности в отношении ЖКТ в Программе MEDAL

В целом нежелательные явления со стороны верхних отделов ЖКТ были определены как перфорации, язвы и кровотечения. Осложненные нежелательные явления со стороны верхних отделов ЖКТ включали перфорацию, непроходимость и осложненное кровотечение; неосложненные нежелательные явления со стороны верхних отделов ЖКТ включали неосложненные кровотечения и неосложненные язвы. Общая частота нежелательных явлений со стороны верхних отделов ЖКТ была достоверно ниже для эторикоксиба в сравнении с диклофенаком. Достоверных различий между эторикоксибом и диклофенаком по частоте осложненных явлений обнаружено не было. Для подгруппы геморрагических нежелательных

явлений со стороны верхних отделов ЖКТ (осложненных и неосложненных) не было обнаружено достоверных различий между эторикоксибом и диклофенаком. Преимущество эторикоксиба в отношении верхних отделов ЖКТ по сравнению с диклофенаком у пациентов, одновременно принимающих ацетилсалициловую кислоту в низких дозах (около 33 %), 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 (PUB)) 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 (POB)) достоверно не различалась для эторикоксиба и диклофенака.

Результаты оценки безопасности в отношении печени в Программе MEDAL

Применение эторикоксиба было ассоциировано со статистически значимо 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). Тем не менее, большинство нежелательных явлений со стороны печени в Программе MEDAL были несерьезными.

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

В клинических исследованиях, за исключением исследований Программы MEDAL, приблизительно 3100 пациентов получали эторикоксиб в дозе ≥ 60 мг в сутки в течение 12 недель или дольше. Не было обнаружено заметных различий в частоте подтвержденных серьезных тромботических сердечно-сосудистых явлений у пациентов, получавших эторикоксиб в дозе ≥ 60 мг, плацебо или НПВП, не содержащие напроксен. Тем не менее, в сравнении с пациентами, получавшими напроксен в дозе 500 мг два раза в сутки, частота этих явлений была выше у пациентов, получавших эторикоксиб. Разница в антиагрегантной активности между некоторыми НПВП, ингибирующими ЦОГ-1, и селективными ингибиторами ЦОГ-2 может иметь клиническое значение у пациентов из группы риска развития тромбоэмболических явлений. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 подавляют образование системного (и, как следствие возможно, эндотелиального) простагличина, не влияя на тромбоцитарный тромбоксан. Клиническая значимость этих наблюдений не установлена.

Дополнительные данные по безопасности в отношении желудочно-кишечного тракта

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 сутки, чем у пациентов, получавших напроксен в дозе 500 мг два раза в сутки или ибупрофен в дозе 800 мг три раза в сутки. Частота развития язв для эторикоксиба была выше по сравнению с плацебо.

Исследование функции почек у пожилых

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании в

параллельных группах оценивали воздействие 15-дневной терапии эторикоксибом (90 мг) и целекоксибом (200 мг два раза в сутки), напроксеном (500 мг два раза в сутки) на выведение натрия почками, артериальное давление и другие показатели функции почек у пациентов в возрасте от 60 до 85 лет, получавших рацион с содержанием натрия 200 мэкв/сутки. Эторикоксиб, целекоксиб и напроксен через 2 недели лечения оказывали сходное влияние на выведение натрия почками. Все активные препараты сравнения приводили к увеличению систолического артериального давления относительно плацебо, однако терапия эторикоксибом приводила к статистически значимому увеличению на 14-й день по сравнению с целекоксибом и напроксеном (среднее измерение систолического артериального давления 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 натошак в дозе 120 мг один раз в сутки до достижения равновесного состояния максимальная концентрация ($C_{\max}$) составляет 3,6 мкг/мл. Время достижения максимальной концентрации ($T_{\max}$) в плазме крови – 1 час после приема препарата. Средняя геометрическая площадь под кривой ($AUC_{0-24 \text{ ч}}$) составляла 37,8 мкг·ч/мл. Фармакокинетика эторикоксиба в пределах диапазона 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 $T_{\max}$ на 2 часа. Данные результаты не считаются клинически значимыми. В клинических исследованиях эторикоксиб применяли независимо от приема пищи.

Распределение

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

Эторикоксиб проникает через плацентарный барьер и гематоэнцефалический барьер.

Биотрансформация

Эторикоксиб интенсивно метаболизируется, <1 % дозы выводится почками в неизменном виде. Основной путь метаболизма – образование 6'-гидроксиметил производного, катализируемое ферментами CYP. CYP3A4, по-видимому, способствует метаболизму эторикоксиба *in vivo*. Исследования *in vitro* указывают, что CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 и CYP2C19 также могут катализировать основной путь метаболизма, но их количественное воздействие *in vivo* не изучалось.

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

Элиминация

После однократного внутривенного введения здоровым субъектам меченого радиоактивного эторикоксиба в дозе 25 мг 70 % радиоактивности обнаруживалось в моче и 20 % – в кале, преимущественно в виде метаболитов. Менее 2 % обнаруживалось в неизменном виде.

Выведение эторикоксиба происходит, главным образом, посредством метаболизма с последующим выведением через почки. Равновесные концентрации эторикоксиба при

ежедневном приеме 120 мг достигаются через семь 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

Лица пожилого возраста

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

Пол

Фармакокинетика эторикоксиба сходна у мужчин и женщин.

Печеночная недостаточность

У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени тяжести (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью) прием эторикоксиба в дозе 60 мг один раз в сутки сопровождался увеличением среднего значения AUC на 16 % по сравнению со здоровыми лицами, принимавшими эторикоксиб в той же дозе. У пациентов с нарушениями функции печени умеренной 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 сутки. Эторикоксиб в дозе 30 мг один раз в сутки не изучался в данной популяции. Данные клинических или фармакокинетических исследований у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (≥ 10 баллов по шкале Чайлд-Пью) отсутствуют (см. разделы 4.2 и 4.3).

Почечная недостаточность

Фармакокинетика однократного применения эторикоксиба в дозе 120 мг у пациентов с нарушениями функции почек умеренной и тяжелой степени и пациентов с терминальной стадией заболевания почек, находящихся на гемодиализе, существенно не отличалась 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 <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 сутки и у подростков с массой тела >60 кг при приеме эторикоксиба в дозе 90 мг один раз в сутки была аналогична фармакокинетике у взрослых при приеме эторикоксиба в дозе 90 мг один раз в сутки. Безопасность и эффективность эторикоксиба у пациентов детского возраста не установлены (см. раздел 4.2).

5.3. Данные доклинической безопасности

В доклинических исследованиях эторикоксиб продемонстрировал отсутствие генотоксичности. Эторикоксиб не оказывал канцерогенной токсичности у мышей. У крыс возникали гепатоцеллюлярные аденомы и аденомы фолликулярных клеток щитовидной железы при дозах, более чем в 2 раза превышающих суточную дозу для человека (90 мг), исходя из системной экспозиции, при ежедневном введении на протяжении около 2 лет. Гепатоцеллюлярные аденомы и аденомы фолликулярных клеток щитовидной железы у крыс считаются следствием специфического для этого вида животных механизма, связанного с индукцией ферментов CYP. У человека эторикоксиб не вызывает индукции печеночного фермента CYP3A.

У крыс желудочно-кишечная токсичность эторикоксиба повышалась при увеличении дозы и времени экспозиции. В 14-недельном исследовании токсичности эторикоксиб приводил к

возникновению желудочно-кишечных язв при экспозициях, превышающих таковые у человека при применении терапевтических доз. В 53 и 106 недельном исследовании токсичности также наблюдалось возникновение желудочно-кишечных язв при экспозициях, сопоставимых с таковыми у человека при применении терапевтических доз. У собак патологические изменения со стороны почек и ЖКТ наблюдались при высоких экспозициях эторикоксиба.

Эторикоксиб был нетератогенным в исследованиях репродуктивной токсичности, проводившихся на крысах с применением дозы 15 мг/кг/сутки (приблизительно в 1,5 раза выше суточной дозы для человека (90 мг), исходя из показателей системной экспозиции). У кроликов повышение частоты пороков со стороны сердечно-сосудистой системы, связанное с лечением, наблюдалось при уровнях экспозиции, которые ниже клинической экспозиции суточной дозы для человека (90 мг). Однако не наблюдалось мальформаций скелета плода, связанных с лечением. У крыс и кроликов наблюдалось дозозависимое повышение постимплантационных потерь при экспозициях, превышающих в 1,5 раза и более экспозицию у человека (см. разделы 4.3 и 4.6).

Эторикоксиб проникает в молоко лактирующих крыс в концентрациях, приблизительно в 2 раза превышающих концентрации в плазме крови. Наблюдалось снижение массы тела у потомства, если кормящим самкам вводили эторикоксиб на протяжении периода лактации.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Кальция гидрофосфат,
кроскармеллоза натрия,
кремния диоксид коллоидный безводный,
тальк,
магния стеарат,
целлюлоза микрокристаллическая;
оболочка пленочная для дозировок 30 мг и 90 мг: гипромеллоза, титана диоксид (E171), полидекстроза, тальк, макрогол;
оболочка пленочная для дозировки 60 мг: гипромеллоза, титана диоксид (E171), полидекстроза, тальк, макрогол, железа оксид желтый (E172);
оболочка пленочная для дозировки 120 мг: гипромеллоза, титана диоксид (E171), полидекстроза, тальк, макрогол, железа оксид красный (E172), железа оксид желтый (E172).

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

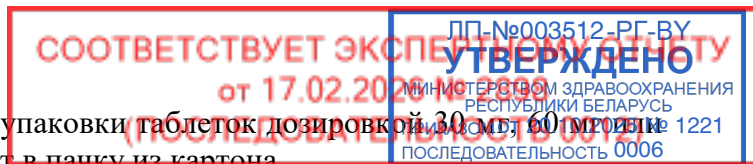
3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из двухслойной поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной (ПВХ/ПВДХ) прозрачной пленки и фольги



алюминиевой. По три контурные ячейковые упаковки таблеток дозировкой 30 мг; 60 мг и 120 мг вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

По одной или по три контурные ячейковые упаковки таблеток дозировкой 120 мг вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

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

Республика Беларусь
ООО «АмантисМед»
223141, Минская обл., Логойский р-н, г. Логойск, ул. Минская, д. 2И
Тел./факс: +375 1774 25 286
Адрес электронной почты: office@amantismed.by

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Республика Беларусь
ООО «АмантисМед»
223141, Минская обл., Логойский р-н, г. Логойск, ул. Минская, д. 2И
Тел./факс: +375 1774 25 286
Адрес электронной почты: office@amantismed.by

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории по рецепту.