

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ОН КВ

9754 - 2022

1. Наименование лекарственного препарата

Эторикоксиб-Тева, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 30 мг

Эторикоксиб-Тева, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 60 мг

Эторикоксиб-Тева, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 90 мг

Эторикоксиб-Тева, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 120 мг

2. Качественный и количественный состав

Действующее вещество: эторикоксиб.

Эторикоксиб-Тева, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 30 мг

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 30,00 мг эторикоксиба.

Эторикоксиб-Тева, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 60 мг

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 60,00 мг эторикоксиба.

Эторикоксиб-Тева, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 90 мг

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 90,00 мг эторикоксиба.

Эторикоксиб-Тева, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 120 мг

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 120,00 мг эторикоксиба.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Дозировка 30 мг. Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой голубого цвета, с гравировкой «30» на одной стороне, другая сторона гладкая.

Дозировка 60 мг. Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой темно-зеленого цвета, с гравировкой «60» на одной стороне, другая сторона гладкая.

Дозировка 90 мг. Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с гравировкой «90» на одной стороне, другая сторона гладкая.

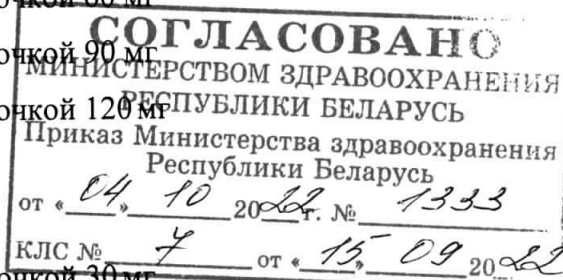
Дозировка 120 мг. Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-зеленого цвета, с гравировкой «120» на одной стороне, другая сторона гладкая.

4. Клинические данные

4.1 Показания к применению

Эторикоксиб-Тева показан к применению у взрослых и подростков в возрасте 16 лет и старше для ослабления симптомов остеоартрита (ОА), ревматоидного артрита (РА), анкилозирующего спондилита, а также ослабления боли и признаков воспаления при остром подагрическом артрите.

Эторикоксиб-Тева показан к применению у взрослых и подростков в возрасте 16 лет и старше для кратковременного лечения боли умеренной интенсивности вследствие проведения стоматологической операции.



Решение о назначении селективного ингибитора ЦОГ-2 должно основываться на оценке всех индивидуальных рисков для пациента

4.2 Режим дозирования и способ применения

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

Поскольку риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений при применении эториоксиба может повышаться при увеличении дозы и длительности применения, следует использовать минимальные эффективные дозы на протяжении самого короткого периода времени. Следует периодически переоценивать необходимость облегчения симптомов и ответ на проводимое лечение, особенно у пациентов с остеоартритом.

Остеоартрит (ОА).

Рекомендуемая доза при остеоартрите составляет 30 мг эториоксиба один раз в сутки. У некоторых пациентов, при недостаточном облегчении симптомов, увеличение дозы до 60 мг один раз в сутки может повысить эффективность. При отсутствии терапевтического эффекта следует рассмотреть вопрос о других возможных методах лечения.

Ревматоидный артрит (РА)

Рекомендованная доза - 60 мг 1 раз в сутки. У некоторых пациентов, при недостаточном облегчении симптомов, увеличение дозы до 90 мг 1 раз в сутки может усиливать терапевтический эффект. После того, как состояние пациента клинически стабилизируется, может быть целесообразным, снижение дозы до 60 мг один раз в сутки. При отсутствии терапевтического эффекта следует рассмотреть другие варианты лечения.

Анкилозирующий спондилит Рекомендованная доза - 60 мг 1 раз в сутки. У некоторых пациентов, при недостаточном облегчении симптомов, увеличение дозы до 90 мг 1 раз в сутки может усиливать терапевтический эффект. После того, как состояние пациента клинически стабилизируется, может быть целесообразным, снижение дозы до 60 мг один раз в сутки. При отсутствии терапевтического эффекта следует рассмотреть другие варианты лечения.

Состояния, сопровождающиеся острой болью

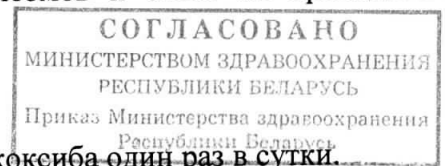
При состояниях, сопровождающихся острой болью, эториоксиб следует применять только на протяжении периода острой симптоматики.

Острый подагрический артрит

Рекомендованная доза - 120 мг 1 раз в сутки. В клинических исследованиях лечения острого подагрического артрита эториоксиб применяли на протяжении 8 дней.

Послеоперационная боль в стоматологии

Рекомендуемая доза составляет 90 мг один раз в сутки на протяжении максимум 3 дней. Для некоторых пациентов может быть необходимым дополнительное послеоперационное



обезболивание.

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

Поэтому:

- доза при ОА не должна превышать 60 мг в сутки;
- доза при РА и анкилозирующем спондилите не должна превышать 90 мг в сутки;
- доза при остром подагрическом артрите не должна превышать 120 мг в сутки, а лечение проводится на протяжении максимум 8 дней;
- доза при острой боли после стоматологической операции не должна превышать 90 мг в сутки, а лечение проводится на протяжении максимум 3 дней.

Пациенты пожилого возраста. Нет необходимости в коррекции дозы для пациентов пожилого возраста. Как и при применении других препаратов у пациентов пожилого возраста, следует соблюдать осторожность.

Нарушение функции печени.

Независимо от показания к применению препарата, у пациентов с нарушениями функции печени легкой степени тяжести (5-6 баллов по шкале Чайлд - Пью) не следует превышать дозу 60 мг 1 раз в сутки. У пациентов с нарушениями функции печени умеренной степени тяжести (7-9 баллов по шкале Чайлд - Пью), независимо от показания к применению препарата, не следует превышать дозу 30 мг 1 раз в сутки.

Клинический опыт применения препарата ограничен, в частности у пациентов с нарушениями функции печени умеренной тяжести, поэтому рекомендовано соблюдать осторожность. Нет клинического опыта применения препарата у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (≥ 10 баллов по шкале Чайлд - Пью), поэтому препарат противопоказан для применения у таких пациентов.

Нарушение функции почек.

Нет необходимости в коррекции дозы препарата у пациентов с клиренсом креатинина ≥ 30 мл/мин. Противопоказано применение эторикоксиба у пациентов с клиренсом креатинина < 30 мл/мин.

Дети

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

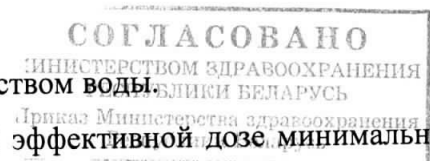
Способ применения

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

Препарат Эторикоксиб-Тева следует применять в минимальной эффективной дозе, минимально возможным коротким курсом.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующему веществу или любому другому компоненту,



входящему в состав препарата, указанному в разделе 6.1.

- Активная пептическая язва или 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).
- Тяжелые нарушения функции печени (альбумин сыворотки крови <25 г/л или ≥ 10 баллов по шкале Чайлд - Пью).
- Установленный почечный клиренс креатинина <30 мл/мин.
- Воспалительное заболевание кишечника.
- Застойная сердечная недостаточность (NYHA II - IV).
- Пациенты с артериальной гипертензией, у которых показатели артериального давления постоянно выше 140/90 мм рт. ст. и не контролируются в достаточной мере.
- Подтвержденная ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических артерий и /или цереброваскулярные заболевания.
- Период беременности и кормления грудью.
- Дети и подростки в возрасте до 16 лет.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Влияние на желудочно-кишечный тракт

Отмечены случаи осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ (перфорации, язвы или кровотечения), иногда с летальным исходом, у пациентов, которые получали эторикоксиб.

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



Влияние на сердечно-сосудистую систему

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

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

Селективные ингибиторы ЦОГ-2 не являются заменой ацетилсалициловой кислоты при профилактике СС заболеваний, поскольку не оказывают влияния на тромбоциты. Поэтому не следует прекращать применение антиагрегантных препаратов (см. разделы 4.5, 5.1).

Влияние на функцию почек

Почечные простагландины могут играть компенсаторную роль в поддержании почечной перфузии. При наличии условий, отрицательно влияющих на почечную перфузию, назначение эторикоксиба 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.

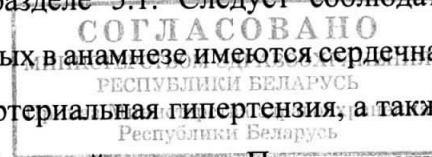
Задержка жидкости, отеки и артериальная гипертензия

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

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

Влияние на функцию печени

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



повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспартатаминотрансферазы (АСТ) (приблизительно в три и более раз относительно верхней границы нормы).

Следует наблюдать за состоянием всех пациентов с симптомами и/или признаками дисфункции печени, а также пациентов с патологическими показателями функции печени.

В случае выявления постоянных отклонений показателей функции печени (в три раза выше верхнего предела нормы) применение эторикоксиба должно быть прекращено.

Общие указания

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

С осторожностью следует начинать лечение эторикоксибом у пациентов с дегидратацией.

Перед началом применения эторикоксиба рекомендуется провести регидратацию.

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

Эторикоксиб должен быть отменен при первом появлении кожной сыпи, поражений слизистой оболочки или любого другого признака гиперчувствительности.

Применение эторикоксиба может маскировать лихорадку или другие признаки воспаления.

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

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

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 в начале лечения или при изменении лечения эторикоксибом, в особенности в первые несколько дней.

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

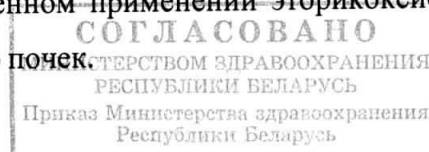
Ацетилсалициловая кислота. В исследовании с участием здоровых добровольцев эторикоксиб в дозе 120 мг в день в равновесном состоянии не влиял на антитромбоцитарную активность ацетилсалициловой кислоты (81 мг 1 раз в день). Эторикоксиб можно применять одновременно с ацетилсалициловой кислотой в низких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

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

Фармакокинетическое взаимодействие

Влияние эторикоксиба на другие лекарственные препараты

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



Метотрексат. В двух исследованиях изучались эффекты эторикоксиба в дозах 60, 90 и 120 мг 1 раз в день в течение семи дней у пациентов, получавших 1 раз в неделю метотрексат в дозе от 7,5 до 20 мг по поводу ревматоидного артрита. Эторикоксиб в дозах 60 и 90 мг не оказывал влияния на концентрацию в плазме и почечный клиренс метотрексата. В одном исследовании эторикоксиб в дозе 120 мг не оказывал влияния на фармакокинетические показатели метотрексата. В другом исследовании концентрация метотрексата в плазме повышалась на 28%, а почечный клиренс метотрексата снижался на 13%. При одновременном назначении эторикоксиба и метотрексата следует вести наблюдение на предмет возможного появления токсических эффектов метотрексата.

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

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

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

Дигоксин. При применении эторикоксиба в дозе 120 мг один 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 C_{max} дигоксина (приблизительно на 33%). Такое повышение, как правило, не является существенным у большинства пациентов. Однако при одновременном применении эторикоксиба и дигоксина следует наблюдать за состоянием пациентов с высоким риском развития токсического действия дигоксина.

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

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

Влияние других препаратов на фармакокинетику эторикоксиба

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

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

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

Рифампицин. Одновременное назначение эторикоксиба и рифампицина (мощного индуктора системы цитохромов) приводило к снижению концентрации эторикоксиба в плазме крови на 65%. Такое взаимодействие может сопровождаться рецидивом симптомов при одновременном

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

применении эторикоксиба с рифампицином. Эти данные могут указывать на необходимость повышения дозы, однако применять эторикоксиб в дозах, которые превышают рекомендованные для каждого показания (см. раздел 4.2) не следует, поскольку комбинированное применение рифампицина и эторикоксиба в таких дозах не изучалось.

Антациды. Антациды не оказывают клинически значимого действия на фармакокинетику эторикоксиба.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Клинических данных о применении эторикоксиба в период беременности нет. В исследованиях на животных наблюдалось токсическое действие на репродуктивную систему. Потенциальный риск у женщин в период беременности неизвестен. Применение эторикоксиба, как и других препаратов, ингибирующих синтез простагландинов, в течение последнего триместра беременности может приводить к подавлению сокращений матки и преждевременному закрытию артериального протока.

Сообщалось о случаях нарушения функции почек плода, что приводило к уменьшению объема околоплодных вод (олигогидрамнион) у беременных женщин, получавших нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) на 20-й неделе беременности или позже. В некоторых случаях это может привести к нарушению функции почек у новорожденного. Такие эффекты могут возникать вскоре после начала лечения НПВП; олигогидрамнион часто обратим после прекращения лечения

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

Грудное вскармливание

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

Фертильность

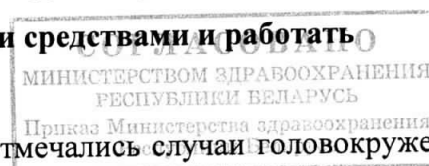
Применение эторикоксиба, как и других препаратов, ингибирующих ЦОГ-2 и синтез простагландинов, не рекомендуется женщинам, которые планируют беременность.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

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

4.8. Нежелательные реакции

Безопасность применения эторикоксиба оценивалась в клинических исследованиях, включавших



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

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

В клиническом исследовании острого подагрического артрита пациенты получали эторикоксиб в дозе 120 мг/сут в течение 8 дней. Профиль нежелательных эффектов в этом исследовании был в целом таким же, как и в объединенных исследованиях ОА, РА и хронической боли в нижней части спины.

В Программе по оценке безопасности в отношении СС системы, которая включала данные трех активно-контролируемых исследований, 17412 пациентов с ОА или РА получали эторикоксиб в дозе 60 мг или 90 мг в среднем в течение 18 месяцев (см. раздел 5.1).

В клинических исследованиях острой послеоперационной боли, связанной с проведением стоматологической операции, в которых 614 пациентов получали эторикоксиб в дозе 90 мг или 120 мг, профиль нежелательных эффектов в целом был сходным с профилем в объединенных исследованиях ОА, РА и хронической боли в нижней части спины. Следующие нежелательные реакции были зарегистрированы с большей частотой при применении препарата, чем при применении плацебо, в клинических исследованиях, включавших пациентов с ОА, РА, хронической болью в нижней части спины или с анкилозирующим спондилитом, которые принимали эторикоксиб в дозе 30 мг, 60 мг или 90 мг с повышением дозы до рекомендуемой в течение 12 недель, в исследованиях Программы MEDAL продолжительностью до 3,5 лет, в краткосрочных исследованиях острой боли, а также в ходе постмаркетингового применения.

Класс система/орган	Нежелательное явление	Частота ¹
Инфекционные и паразитарные заболевания	альвеолярный остит	часто
	гастроэнтерит, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящего тракта	нечасто
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	анемия (в основном в результате желудочно-кишечного кровотечения), лейкопения, тромбоцитопения	нечасто
Нарушения со стороны иммунной системы	реакции гиперчувствительности ^{2,4}	нечасто
	ангионевротический отек, анафилактические / анафилактоидные реакции, включая шок ²	редко
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	отеки/ задержка жидкости	часто
	снижение или усиление аппетита, увеличение массы тела	нечасто
Нарушения психики	тревога, депрессия, нарушения, концентрации, галлюцинации ²	нечасто
	спутанность сознания ² , беспокойство ²	редко
Нарушения со стороны	головокружение, головная боль	часто

нервной системы	нарушение вкуса, бессонница, парестезия/ гипестезия, сонливость	нечасто
Нарушения со стороны органа зрения	нечеткость зрения, конъюнктивит	нечасто
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения	звон в ушах, вертиго	нечасто
Нарушения со стороны сердца	ощущение сердцебиения, аритмия ²	часто
	фибрилляция предсердий, тахикардия ² , хроническая сердечная недостаточность, неспецифические изменения на ЭКГ, стенокардия ² , инфаркт миокарда ⁵	нечасто
Нарушения со стороны сосудов	артериальная гипертензия	часто
	«приливы», нарушение мозгового кровообращения ⁵ , транзиторная ишемическая атака, гипертонический криз ² , васкулит ²	нечасто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	бронхоспазм ²	часто
	кашель, одышка, носовое кровотечение	нечасто
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	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, сухость слизистой оболочки полости рта, гастродуоденальная язва, язва желудка, желудочно-кишечные перфорации и кровотечения, синдром раздраженного кишечника, панкреатит ²	нечасто
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 скелетно-мышечной и соединительной ткани	спазмы/судороги мышц, скелетно-мышечная боль/скованность	нечасто
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	протеинурия, повышение креатинина в сыворотке крови, почечная недостаточность ²	нечасто

СОСТАВЛЕНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Общие расстройства и нарушения в месте введения	астения/ слабость, гриппоподобный синдром	часто
	боль в грудной клетке	нечасто
Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований	Повышение азота мочевины крови, повышение креатинфосфокиназы, гиперкалиемия, повышение мочевой кислоты	нечасто
	снижение натрия в крови	редко
¹ Согласно частоте, зарегистрированной в базе данных клинического исследования: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$). ² Данная нежелательная реакция была зарегистрирована в ходе постмаркетингового наблюдения. Частота сообщений для нее оценивается на основании наиболее высокой частоты, наблюдавшейся в клинических исследованиях, объединенных в зависимости от дозы и показания. 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 (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

Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях (РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»): <http://www.rceth.by>

4.9. Передозировка

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

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

В случае передозировки целесообразно применять обычные поддерживающие меры, такие как: удаление не всосавшегося препарата из ЖКТ, клиническое наблюдение и, при необходимости,

поддерживающая терапия. Эторикоксиб не выводится при гемодиализе, выведение эторикоксиба при перитонеальном диализе не изучалось.

НД РБ
9754 - 2022

5. Фармакологические свойства

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты. Коксибы. Код АТХ: M01AH05

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. Препарат 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 противовоспалительных медиаторов и рассматривается как основной фермент, отвечающий за синтез простагландинных медиаторов боли, воспаления и лихорадки. ЦОГ-2 участвует в процессах овуляции, имплантации и закрытия артериального протока, регуляции функции почек и центральной нервной системы (индукция лихорадки, ощущения боли, когнитивная функция), а также может играть определенную роль в процессе заживления язв. ЦОГ-2 была обнаружена в тканях, окружающих язвы желудка у человека, но ее значение для заживления язвы не установлено.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Эффективность

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

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

У пациентов с острым подагрическим артритом эторикоксиб при применении в дозе 120 мг один раз в день в течение всего периода лечения продолжительностью восемь дней уменьшал

умеренную и сильную боль в суставах и воспаление. Эффективность была сравнима с эффективностью индометацина при применении его в дозе 50 мг три раза в день. Уменьшение боли отмечалось уже через четыре часа после начала лечения.

У пациентов с анкилозирующим спондилитом эторикоксиб при применении в дозе 90 мг один раз в день обеспечивал достоверное уменьшение боли в спине, воспаления, ригидности, а также улучшение функций. Клиническая эффективность эторикоксиба наблюдалась уже на второй день лечения и сохранялась в течение всего периода лечения продолжительностью 52 недели.

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

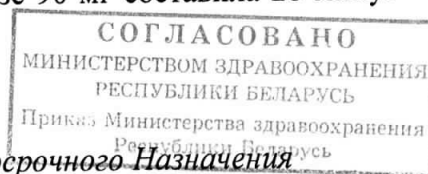
Безопасность

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

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

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

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



в дозе 150 мг в день в среднем в течение 9,1 месяца (максимум 16,6 месяца, медиана 11,4 месяца). Исследование EDGE II включало 4086 пациентов с РА, получавших эторикоксиб в дозе 90 мг в день или диклофенак в дозе 150 мг в день в среднем в течение 19,2 месяцев (максимум 33,1 месяца, медиана 24 месяца).

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

Общая безопасность

Достоверных различий между эторикоксибом и диклофенаком в отношении частоты тромботических СС явлений обнаружено не было. Кардиоренальные нежелательные явления более часто наблюдались при назначении эторикоксиба, чем при назначении диклофенака; данный эффект был дозозависимым (отдельные результаты представлены ниже). Нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и печени достоверно чаще наблюдались при назначении диклофенака, чем при назначении эторикоксиба. Частота нежелательных явлений в исследованиях EDGE и EDGE II, а также нежелательных явлений, признанных серьезными или потребовавших отмены лечения, в исследовании MEDAL была выше при назначении эторикоксиба, чем при назначении диклофенака.

Результаты оценки безопасности в отношении сердечно-сосудистой системы

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

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

	Эторикоксиб (N=16819) 25836 пациенто-лет	Диклофенак (N=16483) 24766 пациенто-лет	Сравнение между видами лечения
	Частота ¹ (95% ДИ)	Частота ¹ (95% ДИ)	Относительный риск (95% ДИ)
Подтвержденные тромботические СС серьезные нежелательные явления			

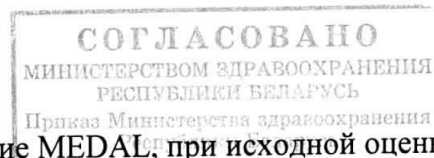
При выполнении требований протокола	1,24(1,11, 1,38)	1,30(1,17, 1,45)	0,95(0,81, 1,11)
В зависимости от назначенного лечения	1,25 (1,14, 1,36)	1,19 (1,08, 1,30)	1,05 (0,93, 1,19)
Подтвержденные сердечные явления			
При выполнении требований протокола	0,71 (0,61,0,82)	0,78 (0,68, 0,90)	0,90 (0,74, 1,10)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

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

СС смертность и общая смертность были сопоставимы между группами лечения эторикоксибом и диклофенаком.

Кардиоренальные явления

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



ОД РБ
9754 - 2022

эффект был дозозависимым (статистически значимо для эторикоксиба в дозе 90 мг, но не для эторикоксиба в дозе 60 мг).

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

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

Результаты оценки желудочно-кишечной переносимости в Программе MEDAL

В каждом из трех исследований, входящих в Программу MEDAL, частота выбывания из исследования для любого клинического нежелательного явления со стороны ЖКТ (например, диспепсия, боль в животе, язвы) была достоверно ниже для эторикоксиба в сравнении с диклофенаком. Частота выбывания из исследования вследствие нежелательных клинических явлений со стороны ЖКТ на 100 пациенто-лет за весь период исследования была следующей: 3,23 для эторикоксиба и 4,96 для диклофенака в исследовании MEDAL; 9,12 для эторикоксиба и 12,28 для диклофенака в исследовании EDGE, 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 геморрагических нежелательных явлений со стороны верхних отделов ЖКТ (осложненных и неосложненных в совокупности) не было обнаружено достоверных различий между эторикоксибом и диклофенаком. Преимущество эторикоксиба в отношении верхних отделов ЖКТ по сравнению с диклофенаком у пациентов, одновременно принимающих аспирин в низких дозах (около 33% пациентов), не было статистически значимым.

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

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

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

Результаты оценки безопасности в отношении печени в Программе MEDAL.

Эторикоксиб характеризовался статистически достоверно более низкой частотой выбывания из исследования вследствие нежелательных явлений со стороны печени по сравнению с диклофенаком. В объединенной Программе MEDAL 0,3% пациентов, получавших эторикоксиб, и 2,7% пациентов, получавших диклофенак, выбыли из исследования вследствие нежелательных явлений со стороны печени. Частота нежелательных явлений на 100 пациенто-лет составила 0,22 для эторикоксиба и 1,84 для диклофенака ($p < 0,001$ для эторикоксиба в сравнении с диклофенаком). Большинство нежелательных явлений со стороны печени в Программе MEDAL были несерьезными.

Дополнительные данные по безопасности, связанные с тромботическими СС явлениями.

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

Дополнительные данные по безопасности в отношении ЖКТ

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

Исследование функции почек у пожилых

Согласовано
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

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

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция. Эторикоксиб быстро всасывается при приеме внутрь. Абсолютная биодоступность при приеме внутрь составляет около 100%. При применении препарата у взрослых натошак в дозе 120 мг один раз в сутки до достижения равновесного состояния максимальная концентрация ($C_{\max}$) составляет 3,6 мкг/мл. Время достижения максимальной концентрации ($T_{C_{\max}}$) в плазме крови - 1ч после приема препарата. Средняя геометрическая $AUC_{0-24ч}$ - 37,8 мкг*ч/мл. Фармакокинетика эторикоксиба в пределах терапевтических доз носит линейный характер.

При приеме эторикоксиба в дозе 120 мг во время еды (еда с высоким содержанием жиров) не наблюдалось клинически значимого влияния на степень абсорбции. Скорость абсорбции изменялась, что приводило к снижению $C_{\max}$ на 36% и увеличению $T_{C_{\max}}$ на 2 ч.

Данные результаты не считаются клинически значимыми. В клинических исследованиях эторикоксиб применялся независимо от приема пищи.

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

Эторикоксиб проникает через плацентарный барьер и гематоэнцефалический барьер.

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

У человека обнаружено 5 метаболитов эторикоксиба. Основным метаболитом является 6'-карбоксиацетилэторикоксиб, образующийся при дополнительном окислении 6'-гидроксиметилэторикоксиба. Эти основные метаболиты не обладают заметной активностью,

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

Выведение. 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.

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

Особые группы пациентов

Пожилые

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

Пол

Фармакокинетика эторикоксиба сходна у мужчин и женщин.

Печеночная недостаточность

У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени тяжести (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью) приём эторикоксиба в дозе 60 мг один раз в сутки сопровождался увеличением показателя AUC на 16% по сравнению со здоровыми лицами, принимавшими препарат в той же дозе. У пациентов с нарушениями функции печени средней степени тяжести (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью), принимавших эторикоксиб в дозе 60 мг через день, среднее значение AUC было таким же, как у здоровых лиц, принимавших эторикоксиб ежедневно в той же дозе. Эторикоксиб в дозе 30 мг один раз в день не изучался в данной популяции.

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

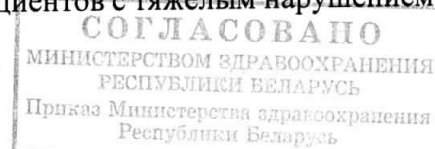
Почечная недостаточность

Фармакокинетические показатели однократного применения эторикоксиба в дозе 120 мг у пациентов с нарушениями функции почек средней и тяжелой степени и с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ХПН), находящихся на гемодиализе, не отличались существенно от показателей у здоровых лиц. Гемодиализ незначительно влиял на выведение (клиренс диализа - около 50 мл/мин).

Дети

Фармакокинетические параметры эторикоксиба у детей до 12 лет не изучались.

В фармакокинетическом исследовании (n=16), проводившемся у подростков в возрасте от 12 до 17 лет, фармакокинетика у подростков с массой тела от 40 до 60 кг при приеме эторикоксиба в



дозе 60 мг один раз в день и у подростков с массой тела более 60 кг при приеме эторикоксиба в дозе 90 мг один раз в день была аналогична фармакокинетике у взрослых при приеме эторикоксиба в дозе 90 мг один раз в день. Безопасность и эффективность эторикоксиба у детей не установлена.

5.3 Данные доклинической безопасности

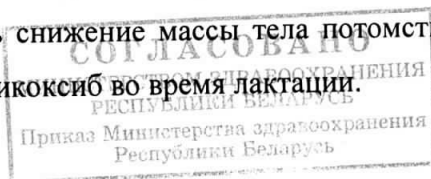
Доклинические исследования не выявили генотоксичности эторикоксиба. Эторикоксиб не проявлял канцерогенности у мышей. У крыс развивались гепатоцеллюлярные аденомы и аденомы фолликулярных клеток щитовидной железы при введении в дозе, превышающей более чем в 2 раза суточную дозу для человека [90 мг], исходя из системной экспозиции при ежедневном применении в течение приблизительно двух лет. Гепатоцеллюлярные аденомы и фолликулярные аденомы щитовидной железы, наблюдаемые у крыс, считаются следствием специфического для крыс механизма, связанного с индукцией печеночного фермента CYP. Эторикоксиб не вызывает индукцию печеночного фермента CYP3A у людей. У крыс желудочно-кишечная токсичность эторикоксиба повышалась с увеличением дозы и временем экспозиции. В ходе 14-недельного исследования токсичности эторикоксиб вызывал язвы желудочно-кишечного тракта при экспозициях, превышающих те, которые наблюдаются у человека при применении препарата в терапевтических дозах. В 53-недельном и 106-недельном исследовании токсичности также наблюдались язвы желудочно-кишечного тракта при воздействии, сопоставимом с таковым у человека при терапевтической дозе. У собак при высоких дозах наблюдались почечные и желудочно-кишечные нарушения. Эторикоксиб не оказывал тератогенного действия в исследованиях репродуктивной токсичности, проведенных на крысах при дозе 15 мг/кг/день (это примерно в 1,5 раза превышает дневную дозу для человека [90 мг], исходя из системной экспозиции). У кроликов связанное с лечением увеличение частоты мальформаций сердечно-сосудистой системы наблюдалось при уровнях экспозиции ниже клинического воздействия при суточной дозе для человека (90 мг). Однако, никаких связанных с лечением внешних или скелетных пороков развития плода не наблюдалось. У крыс и кроликов наблюдалось дозозависимое увеличение послеимплантационных потерь при экспозиции в >1,5 раз превышающей экспозицию у человека (см. разделы 4.3 Противопоказания и 4.6 Фертильность, беременность и лактация). Эторикоксиб выделяется с молоком у кормящих крыс в концентрациях, примерно в два раза превышающих концентрацию в плазме крови. Наблюдалось снижение массы тела потомства после экспозиции с молоком от самок, которым вводили эторикоксиб во время лактации.

6. Фармацевтические свойства

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Эторикоксиб-Тева, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 30 мг

кальция гидрофосфат (безводный) – 38,20 мг;



целлюлоза микрокристаллическая (тип 101) – 10,90 мг;
целлюлоза микрокристаллическая (тип 102) – 10,90 мг;
кросповидон (тип А) – 6,00 мг;
повидон-К25 – 3,00 мг;
магния стеарат – 1,00 мг;

оболочка для дозирования 30 мг:

Aquapolish P голубой 064.20 MS (гипромеллоза – 1,5000 мг; гидроксипропилцеллюлоза (гипролоза) – 0,1500 мг; тальк – 0,4500 мг; триглицериды среднецепочечные – 0,1500 мг; титана диоксид (E171) – 0,6000 мг; целлюлоза микрокристаллическая – 0,1185 мг; алюминиевый лак на основе индигокармина (E132) – 0,0300 мг; краситель оксид железа красный (E172) – 0,0015 мг.

Эторикоксиб-Тева, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 60 мг

кальция гидрофосфат (безводный) – 76,40 мг;
целлюлоза микрокристаллическая (тип 101) – 21,80 мг;
целлюлоза микрокристаллическая (тип 102) – 21,80 мг;
кросповидон (тип А) – 12,00 мг;
повидон-К25 – 6,00 мг;
магния стеарат – 2,00 мг;

оболочка для дозирования 60 мг: Aquapolish P зеленый 074.23 MS (гипромеллоза – 3,0000 мг; гидроксипропилцеллюлоза (гипролоза) – 0,3000 мг; тальк – 0,6600 мг; триглицериды среднецепочечные – 0,3000 мг; титана диоксид (E171) – 1,2000 мг; алюминиевый лак на основе красителя бриллиантовый голубой (E133) – 0,1200 мг; алюминиевый лак на основе индигокармина (E132) – 0,1200 мг; краситель оксид железа желтый (E172) – 0,2400 мг; краситель оксид железа черный (E172) – 0,0600.

Эторикоксиб-Тева, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 90 мг

кальция гидрофосфат (безводный) – 114,60 мг;
целлюлоза микрокристаллическая (тип 101) – 32,70 мг;
целлюлоза микрокристаллическая (тип 102) – 32,70 мг;
кросповидон (тип А) – 18,00 мг;
повидон-К25 – 9,00 мг;
магния стеарат – 3,00 мг;

оболочка для дозирования 90 мг: Aquapolish P белый 014.44 MS (гипромеллоза – 4,5000 мг; гидроксипропилцеллюлоза (гипролоза) – 0,4500 мг; тальк – 1,3500 мг; триглицериды среднецепочечные – 0,4500 мг; титана диоксид (E171) – 2,2500 мг.

Эторикоксиб-Тева, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 120 мг

кальция гидрофосфат (безводный) – 152,80 мг;
целлюлоза микрокристаллическая (тип 101) – 43,60 мг;

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

целлюлоза микрокристаллическая (тип 102) – 43,60 мг;

кросповидон (тип А) – 24,00 мг;

повидон-К25 – 12,00 мг;

магния стеарат – 4,00 мг;

оболочка для дозирования 120 мг: Aquapolish Р зеленый 074.25 MS (гипромеллоза – 6,0000 мг; гидроксипропилцеллюлоза (гипролоза) – 0,6000 мг; тальк – 1,8180 мг; триглицериды среднецепочечные – 0,6000 мг; титана диоксид (E171) – 2,7600 мг; алюминиевый лак на основе красителя бриллиантовый голубой (E133) – 0,0240 мг; алюминиевый лак на основе индигокармина (E132) – 0,0480 мг; краситель оксид железа желтый (E172) – 0,1020 мг; краситель оксид железа черный (E172) – 0,0480 мг.

6.2 Несовместимость

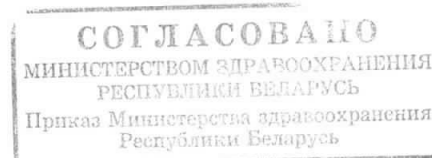
Не применимо

6.3 Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.



6.5 Характер и содержание первичной упаковки

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

Дозировка 30 мг:

По 7 или 14 таблеток в блистеры из фольги (ОПА/АI/ПВХ-АI).

По 1 блистеру по 7 таблеток, 2 блистера по 7 или 14 таблеток, 4 блистера по 7 или 14 таблеток, 7 блистеров по 7 или 14 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Дозировки 60 мг, 90 мг, 120 мг:

По 2, 7 или 14 таблеток в блистеры из фольги (ОПА/АI/ПВХ-АI).

По 1 блистеру по 2 или 7 таблеток, 2 блистера по 7 или 14 таблеток, 4 блистера по 7 или 14 таблеток, 7 блистеров по 7 или 14 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Особые требования отсутствуют.

6.7. Условия отпуска

По рецепту

7. Держатель регистрационного удостоверения

АО Фармацевтический завод Тева, ул. Палаги 13, Дебрецен, Н-4042, Венгрия

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company, Pallagi ut 13, Debrecen, 4042, Hungary.

НД РБ

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

9754 - 2022

Претензии потребителей направлять по адресу:

Представительство ООО Actavis International Limited (Республика Мальта) в Республике Беларусь, 220030 Республика Беларусь, г. Минск, ул. Свердлова, д. 2, 2-ой этаж, офисы №№ 132, 135. Тел. +375 17 388 68 17

Info.Belarus@tevapharm.com

8. Номер регистрационного удостоверения

9. Дата первичной регистрации (подтверждения регистрации, перерегистрации)

10. Дата пересмотра текста

