

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

РИКСИЯ

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛН-005323-030719

СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Риксия

Международное непатентованное или группировочное наименование:

Эторикоксиб

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав:

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Таблетки 30 мг:

Действующее вещество:

Эторикоксиб – 30,00 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая (Тип А. РН 105) – 34,00 мг, кальция гидрофосфат безводный – 30,00 мг, кроскармеллоза натрия – 5,00 мг, магния стеарат – 1,00 мг, Опадрай II зеленый 32K510020 – 3,00 мг.

Состав Опадрай II зеленый 32K510020: лактозы моногидрат – 35,00 %, гипромеллоза (НРМС 2910) – 33,00 %, титана диоксид – 21,19 %, триацетин – 8,00 %, индигокармин алюминиевый лак (FD&C Blue#2) – 2,41 %, краситель железа оксид желтый – 0,40 %.

Таблетки 60 мг:

Действующее вещество:

Эторикоксиб – 60,00 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая (Тип А. РН 105) – 68,00 мг, кальция гидрофосфат безводный – 60,00 мг, кроскармеллоза натрия – 10,00 мг, магния стеарат – 2,00 мг, Опадрай II зеленый 32K510000 – 6,00 мг.

Состав Опадрай II зеленый 32K510000: лактозы моногидрат – 35,00 %, гипромеллоза (НРМС 2910) – 33,00 %, титана диоксид – 16,63 %, триацетин –

8,00 %, индигокармин алюминиевый лак (FD&C Blue#2) – 5,44 %, краситель железа оксид желтый – 1,93 %.

Таблетки 90 мг:

Действующее вещество:

Эторикоксиб – 90,00 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая (Тип А. РН 105) – 102,00 мг, кальция гидрофосфат безводный – 90,00 мг, кроскармеллоза натрия – 15,00 мг, магния стеарат – 3,00 мг, Опадрай II белый 32K580003 – 9,00 мг.

Состав Опадрай II белый 32K580003: лактозы моногидрат – 35,00 %, гипромеллоза (HPMC 2910) – 33,00 %, титана диоксид – 24,00 %, триацетин – 8,00 %.

Таблетки 120 мг:

Действующее вещество:

Эторикоксиб – 120,00 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая (Тип А. РН 105) – 136,00 мг, кальция гидрофосфат безводный – 120,00 мг, кроскармеллоза натрия – 20,00 мг, магния стеарат, – 4,00 мг, Опадрай II зеленый 32K510018 – 12,00 мг.

Состав Опадрай II зеленый 32K510018: лактозы моногидрат – 35,00 %, гипромеллоза (HPMC 2910) – 33,00 %, титана диоксид – 21,55 %, триацетин – 8,00 %, индигокармин алюминиевый лак (FD&C Blue#2) – 1,55 %, краситель железа оксид желтый – 0,90 %.

Описание:

Таблетки 30 мг

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, сине-зелёного цвета с гравировкой E30 на одной стороне и гладкие с другой. На поперечном разрезе видны два слоя: ядро от белого до почти белого цвета и оболочка сине-зелёного цвета.

Таблетки 60 мг

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, от зелёного до тёмно-зелёного цвета с гравировкой E60 на одной стороне и гладкие

с другой. На поперечном разрезе видны два слоя: ядро от белого до почти белого цвета и оболочка от зелёного до тёмно-зелёного цвета.

Таблетки 90 мг

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, от белого до почти белого цвета с гравировкой E90 на одной стороне и гладкие с другой. На поперечном разрезе ядро таблетки от белого до почти белого цвета.

Таблетки 120 мг

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, от светло-зеленого до бледно-зелёного цвета с гравировкой E120 на одной стороне и гладкие с другой. На поперечном разрезе видны два слоя: ядро от белого до почти белого цвета и оболочка от светло-зелёного до бледно – зелёного цвета.

Фармакотерапевтическая группа: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

Код АТХ: M01AH05.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Эторикоксиб при пероральном приёме 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.

ЦОГ отвечает за образование простагландинов. Выделены две изоформы ЦОГ – 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 определённую роль в процессе заживления язв. ЦОГ-2

была обнаружена в тканях, окружающих язвы желудка у человека, но её значение для заживления язвы не установлено.

Эффективность

У пациентов с остеоартрозом (ОА) эторикоксиб при применении в дозе 60 мг 1 раз в день обеспечивал достоверное уменьшение боли и улучшение оценки своего состояния пациентами. Эти благоприятные эффекты наблюдались уже на второй день лечения и сохранялись в течение 52 недель. Исследования эторикоксиба при применении в дозе 30 мг 1 раз в день (с использованием сходных методов оценки) продемонстрировали эффективность по сравнению с плацебо в течение периода лечения продолжительностью 12 недель. Доза 30 мг не изучалась при остеоартрозе суставов кистей рук.

У пациентов с ревматоидным артритом (РА) эторикоксиб при применении в дозе 90 мг 1 раз в день обеспечивал достоверное уменьшение боли и воспаления и улучшение подвижности. У пациентов с острым подагрическим артритом эторикоксиб при применении в дозе 120 мг 1 раз в день в течение всего периода лечения продолжительностью 8 дней уменьшал умеренную и сильную боль в суставах и воспаление.

У пациентов с анкилозирующим спондилитом эторикоксиб при применении в дозе 90 мг 1 раз в день обеспечивал достоверное уменьшение боли в спине, воспаления, ригидности, а также улучшение функций. Клиническая эффективность эторикоксиба наблюдалась уже на второй день лечения и сохранялась в течение всего периода лечения.

В клиническом исследовании по изучению боли после стоматологических операций эторикоксиб в дозе 90 мг назначали 1 раз в день в течение трёх 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 и превосходил по эффективности комбинацию парацетамол + кодеин в дозе 600 мг + 60 мг согласно общей оценке уменьшения боли в течение первых 6 часов. Доля пациентов, которым потребовались обезболивающие препараты быстрого действия в течение первых 24 часов после

приёма 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 приёма препарата.

Фармакокинетика

Абсорбция

Эторикоксиб быстро всасывается при приёме внутрь. Абсолютная биодоступность при приёме внутрь составляет около 100 %. При применении препарата у взрослых натошак в дозе 120 мг 1 раз в сутки до достижения равновесного состояния максимальная концентрация ($C_{\max}$) составляет 3,6 мкг/мл, время достижения максимальной концентрации ($T_{C_{\max}}$) в плазме крови — 1 час после приёма препарата. Средняя геометрическая площади под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени (за период времени с 0 до 24 часов) ($AUC_{0-24ч}$) составила 37,8 мкг × ч/мл. Фармакокинетика эторикоксиба в пределах терапевтических доз носит линейный характер.

Приём пищи не оказывает существенного влияния на выраженность и скорость абсорбции эторикоксиба в дозе 120 мг. Вместе с тем, происходит снижение значений $C_{\max}$ на 36 % и увеличение $T_{C_{\max}}$ на 2 часа. Данные результаты не считаются клинически значимыми. В клинических исследованиях эторикоксиб применялся независимо от приёма пищи.

Распределение

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

Эторикоксиб проникает через плацентарный и гематоэнцефалический барьеры.

Метаболизм

Эторикоксиб интенсивно метаболизируется. Менее 1 % эторикоксиба выводится почками в неизмененном 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'-карбоксияцетилэторикоксиб, 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 25 мг меченого эторикоксиба 70 % препарата выводится почками, 20 % — через кишечник, преимущественно в виде метаболитов. Менее 2 % обнаружено в неизменённом виде.

Выведение эторикоксиба происходит в основном путём метаболизма с последующим выведением почками. Равновесная концентрация эторикоксиба достигается при ежедневном приёме 120 мг эторикоксиба через 7 суток, с коэффициентом кумуляции около 2, что соответствует периоду полувыведения — около 22 часов. Плазменный клиренс после внутривенного введения 25 мг составляет приблизительно 50 мл/мин.

Особые группы пациентов

Пожилые

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

Пол

Фармакокинетика эторикоксиба сходна у мужчин и женщин.

Печёночная недостаточность

У пациентов с нарушениями функции печени лёгкой степени тяжести (5 — 6 баллов по шкале Чайлд-Пью) приём эторикоксиба в дозе 60 мг 1 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 1 раз в день не изучался в данной популяции.

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

Почечная недостаточность

Фармакокинетические показатели однократного применения эторикоксиба в дозе 120 мг у пациентов с умеренным и тяжёлым поражением почек 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 моложе 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 приёме эторикоксиба в дозе 60 мг 1 раз в день и у подростков с массой тела более 60 кг при приёме эторикоксиба в дозе 90 мг 1 раз в день была аналогична фармакокинетике у взрослых при приёме эторикоксиба в дозе 90 мг 1 раз в день. Безопасность и эффективность эторикоксиба у детей не установлена.

Показания к применению

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

Краткосрочная терапия умеренной острой боли после стоматологических операций.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата;
- полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа или околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты и других НПВП (в т. ч. в анамнезе);
- язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, активное желудочно-кишечное кровотечение;
- воспалительные заболевания кишечника;
- ХСН (II – IV функциональный класс по NYHA);
- тяжёлые нарушения функции печени (сывороточный альбумин $<25\text{г/л}$ или ≥ 10 баллов по шкале Чайлд-Пью);
- тяжёлая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), прогрессирующие заболевания почек;
- подтверждённая гиперкалиемия;
- подтверждённая ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических артерий и/или цереброваскулярные заболевания;
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- беременность, период грудного вскармливания;
- детский возраст до 16 лет;
- неконтролируемая артериальная гипертензия, при которой показатели артериального давления стойко превышают 140/90 мм рт. ст.

С осторожностью

Следует соблюдать осторожность при применении препарата у следующих групп пациентов:

- пациенты с повышенным риском развития осложнений со стороны ЖКТ вследствие приёма НПВП; пожилого возраста, одновременно принимающие другие НПВП, в том числе ацетилсалициловую кислоту,

или пациенты с заболеваниями ЖКТ в анамнезе, такими как язвенная болезнь и желудочно-кишечные кровотечения;

- пациенты, имеющие в анамнезе факторы риска сердечно-сосудистых осложнений, такие как дислипидемия/гиперлипидемия, сахарный диабет, артериальная гипертензия, курение, сердечная недостаточность, нарушение функции левого желудочка, отёки и задержка жидкости;
- пациентам с нарушениями функции печени лёгкой степени тяжести (5 – 6 баллов по шкале Чайлд-Пью) не следует превышать дозу 60 мг 1 раз в день, пациентам с нарушениями функции печени средней степени тяжести (7 – 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) – 30 мг 1 раз в день;
- пациенты с дегидратацией;
- пациенты с нарушениями функции почек, особенно пожилые, одновременно применяющие ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), диуретики, антагонисты рецепторов ангиотензина II;
- пациенты с клиренсом креатинина <60 мл/мин;
- пациенты с предшествующим значительным снижением функции почек, с ослабленной функцией почек, декомпенсированной сердечной недостаточностью или циррозом печени, находящиеся в группе риска при длительном применении НПВП.

Следует соблюдать осторожность при сопутствующей терапии следующими препаратами:

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

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

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

Грудное вскармливание

У лактирующих крыс эторикоксиб проникает в молоко. Исследований, подтверждающих проникновение эторикоксиба в грудное молоко у женщин, не проводилось. Женщины, которые принимают эторикоксиб, должны прекратить грудное вскармливание.

Фертильность

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

Способ применения и дозы

Внутрь, независимо от приёма пищи, запивая небольшим количеством воды. Препарат необходимо применять в минимальной дозе минимально возможным коротким курсом.

Остеоартроз

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

Ревматоидный артрит и анкилозирующий спондилит

Рекомендуемая доза составляет 60 мг или 90 мг 1 раз в день. Минимальная эффективная суточная доза составляет 60 мг 1 раз в день. У некоторых пациентов приём дозы 90 мг 1 раз в день может привести к усилению терапевтического действия.

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

Острый подагрический артрит

Рекомендуемая доза в остром периоде составляет 120 мг 1 раз в день.

Продолжительность применения препарата в дозе 120 мг/сут не должна превышать 8 дней.

Острая боль после стоматологических операций

Рекомендуемая доза составляет 90 мг 1 раз в день. При лечении острой боли после стоматологических операций эторикоксиб следует применять только в острый период не более 3 дней.

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

- суточная доза при ОА не должна превышать 60 мг;
- суточная доза при РА не должна превышать 90 мг;
- суточная доза при анкилозирующем спондилите не должна превышать 90 мг;
- суточная доза при остром подагрическом артрите не должна превышать 120 мг; на период не более 8 дней;
- суточная доза для купирования боли после стоматологических операций не должна превышать 90 мг; на период не более 3 дней.

Особые группы пациентов

Пожилые

Коррекции дозы у пациентов пожилого возраста не требуется. Как и при применении других препаратов у пациентов пожилого возраста, при применении эторикоксиба следует соблюдать осторожность (см. раздел «Особые указания»).

Пациенты с нарушением функции печени

Независимо от показания к применению препарата пациентам с нарушениями функции печени лёгкой степени тяжести (5 – 6 баллов по шкале Чайлд-Пью) не следует превышать дозу 60 мг 1 раз в день, пациентам с нарушениями функции печени средней степени тяжести (7 – 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) – 30 мг 1 раз в день.

Рекомендуется соблюдать осторожность при применении эторикоксиба у пациентов с нарушениями функции печени средней степени тяжести, так как клинический опыт применения препарата у данной группы пациентов ограничен. В связи с отсутствием клинического опыта применения эторикоксиба у пациентов с тяжёлыми нарушениями функции печени (≥ 10 баллов по шкале Чайлд-Пью) препарат противопоказан для данной группы пациентов (см. раздел

«Фармакологические свойства», подраздел «Фармакокинетика», а также разделы «Противопоказания» и «Особые указания»).

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекции дозы у пациентов с клиренсом креатинина ≥ 30 мл/мин не требуется (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакокинетика»). Применение эторикоксиба у пациентов с клиренсом креатинина < 30 мл/мин. противопоказано (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»).

Дети

Эторикоксиб противопоказан у детей и подростков младше 16 лет (см. раздел «Противопоказания»).

Побочное действие

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 1 года или дольше).

В клинических исследованиях профиль нежелательных явлений (НЯ) 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 НЯ 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, которая включала данные трёх 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 «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакодинамика»).

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 НЯ в целом был сходным с

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

Следующие нежелательные реакции (НР) 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
<i>Инфекционные и паразитарные заболевания</i>	альвеолярный остит	часто
	гастроэнтерит, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящего тракта	нечасто
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	анемия (в основном в результате желудочно-кишечного кровотечения), лейкопения, тромбоцитопения	нечасто
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	реакции гиперчувствительности ^{2,4}	нечасто
	ангионевротический отёк, анафилактические/анафилактоидные реакции, включая шок ²	редко
<i>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</i>	отёки/ задержка жидкости	часто
	снижение или усиление аппетита, увеличение массы тела	нечасто
<i>Нарушения психики</i>	тревога, депрессия, нарушения концентрации, галлюцинации ²	нечасто
	спутанность сознания ² , беспокойство ²	редко
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	головокружение, головная боль	часто
	нарушение вкуса, бессонница, парестезия/гипестезия, сонливость	нечасто
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	нечёткость зрения, конъюнктивит	нечасто
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные</i>	звон в ушах, вертиго	нечасто

нарушения		
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, включая желудочно-кишечные перфорации и кровотечения, синдром раздражённого кишечника, панкреатит ²	нечасто
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ)	часто
	гепатит ²	редко
	печёночная недостаточность ² , желтуха ²	редко ³
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	экхимоз	часто
	отёчность лица, зуд, сыпь, эритема ² , крапивница ²	нечасто
	синдром Стивенса-Джонсона ² , токсический эпидермальный некролиз ² , фиксированная	редко ³

	лекарственная эритема ²	
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
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 концентрации натрия в крови	редко

¹Согласно 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 ($<1/10000$).

²Данная нежелательная реакция была зарегистрирована в ходе постмаркетингового наблюдения. Частота сообщений для неё оценивается на основании наиболее высокой частоты, наблюдавшейся в клинических исследованиях, объединённых в зависимости от дозы и показания.

³Частотная категория «Редко» была определена в соответствии с руководством (версия 2, сентябрь 2009 г.) для Краткой Характеристики Препарата (SmPC) на основании расчётной верхней границы 95 % доверительного интервала для 0 событий, учитывая количество пациентов, получавших эторикоксиб в анализе данных III фазы, объединённых в зависимости от дозы и показания (n=15470).

⁴Гиперчувствительность включает термины «аллергия», «лекарственная аллергия», «гиперчувствительность к лекарственному средству», «гиперчувствительность», «гиперчувствительность неутончённая», «реакция гиперчувствительности» и «неспецифическая аллергия».

⁵По результатам данных анализа долгосрочных плацебо-контролируемых и активно-контролируемых клинических исследований при применении селективных ингибиторов ЦОГ-2 повышается риск развития серьёзных 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 серьёзные нежелательные явления были зарегистрированы в связи с приёмом НПВП и не могут быть исключены для эторикоксиба:

нефротоксичность, включая интерстициальный нефрит и нефротический синдром.

Передозировка

В клинических исследованиях приём эторикоксиба в разовой дозе до 500 мг или многократный приём до 150 мг/сут. в течение 21 дня не вызывал существенных токсических эффектов. Были получены сообщения об острой передозировке эторикоксиба, однако в большинстве случаев о нежелательных реакциях (НР) не сообщалось. Наиболее частые НР соответствовали профилю безопасности эторикоксиба (например, нарушения со стороны ЖКТ, кардиоренальные явления).

В случае передозировки целесообразно применять обычные поддерживающие меры, такие как удаление невсосавшегося препарата из ЖКТ, клиническое наблюдение и, при необходимости, поддерживающая терапия. Эторикоксиб не выводится при гемодиализе, выведение эторикоксиба при перитонеальном диализе не изучалось.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Фармакодинамическое взаимодействие

Пероральные антикоагулянты (варфарин). У пациентов, получающих варфарин, приём эторикоксиба в дозе 120 мг/сут. сопровождался увеличением международного нормализованного отношения протромбинового времени (МНО) примерно на 13 %. У пациентов, получающих пероральные антикоагулянты, следует контролировать МНО в начале приёма эторикоксиба или при изменении его дозы, в особенности в первые несколько дней.

Диуретические препараты, ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов 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 рецепторов ангиотензина II и препаратов, ингибирующих ЦОГ, может приводить к дополнительному ухудшению функции почек, включая возможное развитие острой почечной недостаточности, которая

обычно носит обратимый характер. Следует помнить о возможности возникновения таких взаимодействий у пациентов, которые принимают эторикокиб одновременно с ингибиторами АПФ или с антагонистами рецепторов ангиотензина II. Такую комбинацию следует назначать с осторожностью, особенно пациентам пожилого возраста. В начале комбинированного лечения, а также с определённой периодичностью в дальнейшем следует провести восполнение дефицита жидкости и рассмотреть вопрос мониторинга функции почек.

Ацетилсалициловая кислота. В исследовании с участием здоровых добровольцев эторикокиб в дозе 120 мг/сут. в равновесном состоянии не влиял на антитромбоцитарную активность ацетилсалициловой кислоты (81 мг 1 раз в сутки). Эторикокиб можно применять одновременно с ацетилсалициловой кислотой в низких дозах, предназначенных для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Однако одновременное применение низких доз ацетилсалициловой кислоты и эторикокиба может привести к увеличению частоты язвенного поражения ЖКТ и других осложнений по сравнению с приёмом одного эторикокиба. Одновременное применение эторикокиба с ацетилсалициловой кислотой в дозах, превышающих рекомендованные для профилактики сердечно-сосудистых осложнений, а также с другими НПВП не рекомендуется (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакодинамика», а также раздел «Особые указания»).

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

Фармакокинетическое взаимодействие

Влияние эторикокиба на другие лекарственные препараты

Литий. НПВП уменьшают выведение лития почками и, следовательно, повышают концентрацию лития в плазме крови. При необходимости проводят

частый контроль концентрации лития в крови и корректируют дозу лития в период одновременного применения с НПВП, а также при отмене НПВП.

Метотрексат. В двух исследованиях изучались эффекты эторикоксиба в дозах 60, 90 и 120 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней у пациентов, получавших 1 раз в неделю метотрексат в дозе от 7,5 до 20 мг по поводу РА. Эторикоксиб в дозах 60 мг 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 применении эторикоксиба и метотрексата следует вести наблюдение на предмет возможного появления токсических эффектов метотрексата.

Пероральные контрацептивы. Приём 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 %. Приём 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 НЯ, связанных с применением пероральных контрацептивов (например, венозных тромбозов у женщин из группы риска).

Заместительная гормональная терапия (ЗГТ). Назначение эторикоксиба в дозе 120 мг одновременно с препаратами для ЗГТ, содержащими конъюгированные эстрогены в дозе 0,625 мг, в течение 28 дней увеличивает среднее значение равновесной $AUC_{0-24ч}$ неконъюгированного эстрогена (41 %), эквилина (76 %) и 17-β-эстрадиола (22 %). Влияние доз эторикоксиба, рекомендованных для длительного применения (30, 60 и 90 мг), не изучалось. Эторикоксиб в дозе 120 мг изменял экспозицию ($AUC_{0-24ч}$) данных эстрогенных компонентов менее чем вдвое по сравнению с монотерапией препаратом, содержащим

конъюгированные эстрогены, при увеличении дозы последнего с 0,625 до 1,25 мг. Клиническое значение таких повышений неизвестно. Применение комбинации эторикоксиба и препарата, содержащего более высокие дозы конъюгированных эстрогенов, не изучалось. Повышение концентрации эстрогенов следует принимать во внимание при выборе гормонального препарата для применения в период постменопаузы при одновременном назначении с эторикоксибом, поскольку увеличение экспозиции эстрогенов может повышать риск развития НЯ, связанных с ЗГТ.

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

Дигоксин. При применении эторикоксиба в дозе 120 мг 1 раз в день в течение 10 дней у здоровых добровольцев не наблюдалось изменения $AUC_{0-24ч}$ в равновесном состоянии или влияния на выведение дигоксина почками. Было отмечено увеличение показателя 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 ещё 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

ождается, 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 1 раз в сутки в течение 11 дней он не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику одной дозы эторикоксиба 60 мг (увеличение AUC на 43 %).

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

Рифампицин. Одновременное применение эторикоксиба и рифампицина (мощного индуктора системы цитохромов) приводило к снижению концентрации эторикоксиба в плазме крови на 65 %. Такое взаимодействие может сопровождаться рецидивом симптомов при одновременном применении эторикоксиба с рифампицином. Эти данные могут указывать на необходимость повышения дозы, однако применять эторикоксиб в дозах, которые превышают рекомендованные для каждого показания (см. раздел «Способ применения и дозы») не следует, поскольку комбинированное применение рифампицина и эторикоксиба в таких дозах не изучалось.

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

Особые указания

Влияние на желудочно-кишечный тракт

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

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

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 сердечно-сосудистых заболеваний при приёме 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 ОА (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакодинамика», а

также разделы «Противопоказания», «Способ применения и дозы» и «Побочное действие»).

Пациентам с известными факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений (артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, курение) следует назначать эторикокиб только после тщательной оценки пользы и риска (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакодинамика»).

Селективные ингибиторы ЦОГ-2 не являются заменой ацетилсалициловой кислоты при профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, поскольку не оказывают влияния на тромбоциты. Поэтому не следует прекращать применение антиагрегантных препаратов (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакодинамика», а также раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Влияние на функцию почек

Почечные простагландины могут играть компенсаторную роль в поддержании почечной перфузии. При наличии условий, отрицательно влияющих на почечную перфузию, применение эторикокиба может вызвать уменьшение образования простагландинов и снижение почечного кровотока, и таким образом снизить функцию почек. Самый большой риск развития данной реакции существует для пациентов со значительным снижением функции почек, декомпенсированной сердечной недостаточностью или циррозом в анамнезе. У таких пациентов необходимо осуществлять контроль функции почек.

Задержка жидкости, отеки и артериальная гипертензия

Как и в случае применения других препаратов, ингибирующих синтез простагландинов, у пациентов, применяющих эторикокиб, наблюдались задержка жидкости, отеки и артериальная гипертензия. Применение всех НПВП, включая эторикокиб, может быть связано с возникновением или рецидивом ХСН. Информация о зависимости эффекта эторикокиба от дозы приведена в разделе «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакодинамика». Следует соблюдать осторожность при применении эторикокиба у пациентов, у которых в анамнезе имеются сердечная недостаточность, нарушение функции

левого желудочка или артериальная гипертензия, а также у пациентов с уже имеющимися отёками, 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 тяжёлой 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 «Противопоказания»), 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, 90 мг в сутки, наблюдалось повышение активности АЛТ и/или АСТ (приблизительно в 3 и более раз относительно верхней границы нормы). Следует наблюдать за состоянием всех пациентов с симптомами и/или признаками дисфункции печени, а также пациентов с патологическими показателями функции печени. В случае выявления постоянных отклонений показателей функции печени (в 3 раза выше верхнего предела нормы) применение эторикоксиба должно быть прекращено.

Общие указания

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

С осторожностью следует начинать лечение эторикоксибом у пациентов с дегидратацией.

Перед началом применения эторикоксиба рекомендуется провести регидратацию.

Во время постмаркетингового наблюдения при применении НПВП и некоторых селективных ингибиторов ЦОГ-2 очень редко сообщалось о развитии серьёзных кожных реакций. Некоторые из них (в т.ч. эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз) были с летальным исходом (см. раздел «Побочное действие»). Риск развития таких реакций наиболее высок в начале терапии, в большинстве случаев в течение первого месяца лечения. Сообщалось о развитии серьёзных реакций гиперчувствительности, таких как анафилаксия и ангионевротический отёк, у пациентов, получавших эторикоксиб (см. раздел «Побочное действие»). Применение некоторых селективных ингибиторов ЦОГ-2 сопровождалось повышенным риском развития кожных реакций у пациентов с какой-либо лекарственной аллергией в анамнезе. Эторикоксиб должен быть отменён 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 применении эторикоксиба с варфарином или другими пероральными антикоагулянтами (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Применение эторикоксиба, как и других препаратов, ингибирующих ЦОГ и синтез простагландинов, не рекомендуется женщинам, которые планируют беременность (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакодинамика» и раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

Препарат содержит лактозу. Пациенты с такими редкими врождёнными заболеваниями, как непереносимость лактозы, врождённая недостаточность лактазы и нарушение всасывания глюкозы-галактозы, не должны применять данный препарат.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами

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

Форма выпуска

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

7 таблеток в блистер холодного формования из ламинированной ориентированным полиамидом алюминиевой фольги и плёнки ПВХ.

1 или 2 блистера с инструкцией по применению в пачку картонную.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд.,

Сан Хауз, Плот № 201 Б/1, Вестерн Экспресс Хайвэй, Горегаон (Ист), Мумбаи – 400063, Махараштра, Индия.

Sun Pharmaceutical Industries Ltd.,

Sun House, Plot № 201 B/1, Western Express Highway, Goregaon (East), Mumbai – 400063, Maharashtra, India.

Производитель

Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд., Вилладж Гангувала, Паонта Сахиб, Дистрикт Сирмур - 173025, Химачал Прадеш, Индия.

Sun Pharmaceutical Industries Ltd.,

Village Ganguwala, Paonta Sahib, District Sirmour, Himachal Pradesh – 173 025, India.

Организация, принимающая претензии потребителей:

Представительство компании Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд.
107023, Москва, ул. Электrozаводская, д. 27, стр. 8, офисы 29, 30.
Тел.: 8(495) 771-74-27.

Руководитель отдела регистрации ЛС



Туниева Л. С.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛН-005323-030719
СОГЛАСОВАНО



Представительство
фармацевтической компании
«Сан-Фармация Лтд»

Прошито и пронумеровано 16 листа(ов)
Руководитель отдела регистрации
Л.С. Туниева
201 9 г.

двух
шест