

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

АРКОКСИА 60 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой
АРКОКСИА 90 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой
АРКОКСИА 120 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1 Качественный состав

Эторикоксиб.

2.2 Количественный состав

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит
активное вещество: эторикоксиба 60, 90 или 120 мг.
Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки по 60 мг: темно-зеленые двояковыпуклые таблетки яблоковидной формы, покрытые пленочной оболочкой, с тиснением ARCOXIA 60 на одной стороне и с тиснением 200 на другой стороне.

Таблетки по 90 мг: белые двояковыпуклые таблетки яблоковидной формы, покрытые пленочной оболочкой, с тиснением ARCOXIA 90 на одной стороне и с тиснением 202 на другой стороне.

Таблетки по 120 мг: бледно-зеленые двояковыпуклые таблетки яблоковидной формы, покрытые пленочной оболочкой, с тиснением ARCOXIA 120 на одной стороне и с тиснением 204 на другой стороне.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Препарат АРКОКСИА показан взрослым и подросткам в возрасте 16 лет и старше для ослабления симптомов при остеоартрите (ОА), ревматоидном артрите (РА), анкилозирующем спондилите, а также ослабления боли и признаков воспаления при остром подагрическом артрите.

Препарат АРКОКСИА показан взрослым и подросткам 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 (см. разделы 4.3 «Противопоказания», 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении»).

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

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

предосторожности при применении», 4.8 «Нежелательные реакции», 5.1 «Фармакодинамические свойства»).

Остеоартрит(ОА)

Рекомендуемая доза составляет 30 мг эториококсиба 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 улучшения эффекта следует рассмотреть вопрос о других возможных методах лечения. Эторикоксиб в дозировке 30 мг под торговым названием АРКОКСИА/ARCOXIA не представлен на рынке страны.

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. В отсутствие увеличения терапевтического эффекта следует рассмотреть другие варианты лечения.

Анкилозирующий спондилит(АС)

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. В отсутствие увеличения терапевтического эффекта следует рассмотреть другие варианты лечения.

Состояния, сопровождающиеся острой болью

При состояниях, сопровождающихся острой болью, эториококсиб 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 эториококсиб 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 в дополнение к препарату АРКОКСИА в течение трехдневного периода лечения.

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 острой подагре 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.

Особые группы пациентов

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 (см. раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении»).

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 (см. разделы 4.3 «Противопоказания», 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении» и 5.2 «Фармакокинетические свойства»).

Нарушение функции почек

Нет необходимости в коррекции дозы препарата у пациентов с клиренсом креатинина ≥ 30 мл/мин (см. раздел 5.2 «Фармакокинетические свойства»). Противопоказано применение эторикоксиба у пациентов с клиренсом креатинина < 30 мл/мин (см. разделы 4.3 «Противопоказания», 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении»).

Дети

Противопоказано применение эторикоксиба у детей и подростков в возрасте до 16 лет (см. раздел 4.3 «Противопоказания»).

Способ применения

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

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1 «Перечень вспомогательных веществ».
- 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 НПВП, включая ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2).
- Период беременности и кормления грудью (см. разделы 4.6 «Фертильность, беременность и лактация» и 5.3 «Данные доклинической безопасности»).
- Тяжелые нарушения функции печени (альбумин сыворотки крови < 25 г/л или ≥ 10 баллов по шкале Чайлд – Пью).
- Установленный почечный клиренс креатинина < 30 мл/мин.
- Дети и подростки в возрасте до 16 лет.
- 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.
- Установленная ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических артерий и/или сердечно-сосудистое заболевание.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Влияние на желудочно-кишечный тракт

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

Рекомендовано с осторожностью применять НПВП при лечении пациентов с высоким риском развития осложнений со стороны ЖКТ (пациенты пожилого возраста, пациенты, которые одновременно применяют любой другой НПВП или ацетилсалициловую кислоту, пациенты с такими заболеваниями ЖКТ в анамнезе, как язва или желудочно-кишечное кровотечение).

Существует дополнительный риск возникновения побочных реакций со стороны ЖКТ (желудочно-кишечные язвы или другие осложнения со стороны ЖКТ) при одновременном применении эторикокиба и ацетилсалициловой кислоты (даже в низких дозах). В длительных клинических исследованиях не наблюдалось выраженного отличия относительно безопасности для ЖКТ при применении селективного ингибитора ЦОГ-2 + ацетилсалициловая кислота и НПВП + ацетилсалициловая кислота (см. раздел 5.1 «Фармакодинамические свойства»).

Влияние на сердечно-сосудистую систему

Клинические исследования указывают на то, что применение селективных ингибиторов ЦОГ-2 может быть связано с риском возникновения тромботических осложнений (особенно инфаркта миокарда и инсульта), при сравнении с плацебо и некоторыми НПВП. Поскольку риск сердечно-сосудистых осложнений может повышаться при увеличении дозы и длительности применения эторикокиба, препарат следует применять в минимальных эффективных дозах на протяжении максимально короткого периода времени. Следует периодически переоценивать необходимость облегчения симптомов и ответ на проводимое лечение, особенно у пациентов с остеоартритом (см. разделы 4.2 «Режим дозирования и способ применения», 4.3 «Противопоказания», 4.8 «Нежелательные реакции», 5.1 «Фармакодинамические свойства»).

Пациентам с выраженными факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений (такими как артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, курение) следует проводить лечение эторикокибом только после тщательного рассмотрения такой возможности (см. раздел 5.1 «Фармакодинамические свойства»).

Селективные ингибиторы ЦОГ-2 не являются заменителями ацетилсалициловой кислоты для профилактики сердечно-сосудистых тромбоэмболических заболеваний, поскольку не оказывают действия на тромбоциты. Поэтому не следует прекращать применение антиагрегантных препаратов (см. разделы 4.5 «Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия» и 5.1 «Фармакодинамические свойства»).

Влияние на почки

Почечные простагландины могут играть компенсаторную роль в поддержании перфузии почек. Поэтому при ослаблении почечной перфузии прием эторикокиба может вызвать уменьшение образования простагландинов и вследствие этого – снижение почечного кровотока и ослабление функции почек. Риск такой реакции наиболее высок у пациентов с уже имеющимся значительным ослаблением функции почек, некомпенсированной сердечной недостаточностью или циррозом. Следует рассмотреть возможность контроля почечной функции у таких пациентов.

Задержка жидкости, отеки и артериальная гипертензия.

Как и при применении других препаратов, ингибирующих синтез простагландинов, у некоторых пациентов, принимающих эторикокиб, наблюдались задержка жидкости, отеки и артериальная гипертензия. Все НПВП, включая эторикокиб, могут приводить к возникновению или рецидиву застойной сердечной недостаточности. Для получения

информации о дозозависимом ответе на эторикоксиб см. раздел 5.1 «Фармакодинамические свойства». С осторожностью препарат назначают пациентам, у которых в анамнезе сердечная недостаточность, нарушение функции левого желудочка или артериальная гипертензия, а также пациентам с отеками, возникшими по любой другой причине. При клинических признаках ухудшения состояния таких пациентов следует применить соответствующие меры, включая отмену эторикоксиба.

Применение эторикоксиба, особенно в высоких дозах, может сопровождаться более частой и тяжелой артериальной гипертензией, чем применение некоторых других НПВП и селективных ингибиторов ЦОГ-2. Поэтому гипертензия должна быть под контролем перед началом лечения эторикоксибом (см. раздел 4.3 «Противопоказания»), а также следует уделить особое внимание контролю артериального давления во время лечения эторикоксибом. Артериальное давление (АД) следует контролировать в течение 2 недель после начала лечения, а затем – периодически. Если АД значительно повышается, следует рассмотреть возможность альтернативного лечения.

Влияние на печень

Приблизительно у 1 % пациентов, получавших лечение эторикоксибом в дозах 30 мг, 60 мг и 90 мг в сутки в клинических исследованиях продолжительностью до одного года, наблюдалось повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспаргатаминотрансферазы (АСТ) (приблизительно в три и более раза по сравнению с верхней границей нормы).

Следует наблюдать за состоянием всех пациентов с симптомами и/или признаками нарушения функции печени, а также пациентов с патологическими показателями функции печени. При признаках нарушения функции печени или при стойких патологических изменениях показателей функции печени (в три раза выше верхнего предела нормы) эторикоксиб следует отменить.

Общие указания

Если в течение лечения у пациента наблюдается ухудшение функции какой-либо системы органов, указанных выше, следует предпринять соответствующие меры и рассмотреть вопрос об отмене эторикоксиба. Соответствующее медицинское наблюдение следует проводить при применении эторикоксиба у пациентов пожилого возраста и у пациентов с нарушением функции почек, печени или сердца.

С осторожностью следует начинать лечение эторикоксибом пациентам с дегидратацией. Рекомендовано провести регидратацию перед началом применения эторикоксиба.

О возникновении серьезных кожных реакций, в некоторых случаях с фатальным исходом, в том числе эксфолиативного дерматита, синдрома Стивенса – Джонсона и токсичного эпидермального некролиза, очень редко сообщалось при применении НПВП и некоторых селективных ингибиторов ЦОГ-2 во время постмаркетингового наблюдения (см. раздел 4.8 «Нежелательные реакции»). Самый высокий риск возникновения таких реакций в начале терапии, с началом проявлений, в большинстве случаев, в течение первого месяца лечения. Сообщалось о серьезных реакциях гиперчувствительности (таких как анафилаксия и ангионевротический отек) у пациентов, применяющих эторикоксиб (см. раздел 4.8 «Нежелательные реакции»). Некоторые селективные ингибиторы ЦОГ-2 могут повышать риск возникновения кожных реакций у пациентов с аллергической реакцией к какому-либо препарату в анамнезе. Эторикоксиб следует отменить при первых проявлениях сыпи на коже, повреждений слизистой оболочки или других признаков гиперчувствительности.

Эторикоксиб может маскировать проявления лихорадки или других признаков инфекции.

С осторожностью назначают одновременно эторикоксиб и варфарин или другие пероральные антикоагулянты (см. раздел 4.5 «Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия»).

Применение эторикоксиба, как и других препаратов, ингибирующих ЦОГ и синтез простагландинов, не рекомендовано женщинам, которые планируют беременность (см. разделы 4.6 «Фертильность, беременность и лактация», 5.1 «Фармакодинамические свойства» и 5.3 «Данные доклинической безопасности»).

В состав препарата АРКОКСИА входит лактоза. Пациенты с такими редкими врожденными заболеваниями, как непереносимость галактозы, дефицит лактазы Лаппа и мальабсорбция глюкозы-галактозы, не должны применять этот препарат.

4.5 Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Фармакодинамические взаимодействия

Пероральные антикоагулянты. У пациентов, состояние которых стабилизировано постоянным применением варфарина, прием эторикоксиба в дозе 120 мг в сутки сопровождается увеличением приблизительно на 13 % протромбинового времени Международного нормализованного отношения (МНО). Поэтому у пациентов, получающих пероральные антикоагулянты, следует часто проверять показатели протромбинового времени МНО, особенно в первые дни приема эторикоксиба или при изменении его дозы (см. раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении»).

Диуретики, 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 ослабленной функцией почек) одновременное применение ингибитора АПФ или антагониста ангиотензина II и препаратов, ингибирующих ЦОГ, может приводить к последующему ухудшению функции почек, включая возможную острую почечную недостаточность, что обычно носит обратимый характер. Следует помнить о возможности возникновения таких взаимодействий у пациентов, которые применяют эторикоксиб одновременно с ингибиторами АПФ или с антагонистами ангиотензина II. Поэтому такую комбинацию следует назначать с осторожностью, особенно пациентам пожилого возраста. Следует провести адекватную гидратацию и рассмотреть вопрос о проведении мониторинга функции почек в начале комбинированного лечения, а также с определенной периодичностью в дальнейшем.

Ацетилсалициловая кислота. В исследовании при участии здоровых добровольцев, в условиях равновесного состояния, применение эторикоксиба в дозе 120 мг 1 раз в сутки не влияло на антиагрегантную активность ацетилсалициловой кислоты (81 мг 1 раз в сутки). Эторикоксиб можно назначать одновременно с ацетилсалициловой кислотой, применяющейся в дозах для профилактики сердечно-сосудистых осложнений (низкие дозы). Однако одновременное применение низких доз ацетилсалициловой кислоты и эторикоксиба может приводить к повышению частоты возникновения язв ЖКТ или других осложнений по сравнению с монотерапией эторикоксибом. Не рекомендовано одновременное применение эторикоксиба с ацетилсалициловой кислотой в дозах, превышающих установленные для профилактики сердечно-сосудистых осложнений, а также с другими НПВП (см. раздел 5.1 «Фармакодинамические свойства» и 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении»).

Циклоспорин и такролимус. Хотя взаимодействие эторикоксиба с этими препаратами не изучалось, одновременное применение НПВП с циклоспорином и такролимусом может усиливать нефротоксический эффект последних. Следует контролировать функцию почек при одновременном применении эторикоксиба с любым из этих препаратов.

Фармакокинетические взаимодействия

Влияние эторикоксиба на фармакокинетику других препаратов

Литий. НПВП ослабляют выведение лития почками, тем самым повышая уровни лития в плазме крови. Если необходимо, проводят частый контроль уровней лития в крови и корректируют дозу лития на период одновременного применения этих препаратов, а также при прекращении применения НПВП.

Метотрексат. В двух исследованиях изучались эффекты эторикоксиба при применении в дозах 60 мг, 90 мг и 120 мг один раз в сутки в течение семи дней пациентами, которые получали один раз в неделю метотрексат в дозе от 7,5 мг до 20 мг при ревматоидном артрите. Эторикоксиб в дозе 60 мг и 90 мг не влиял на концентрации в плазме крови и почечный клиренс метотрексата. В одном исследовании эторикоксиб в дозе 120 мг не влиял на показатели метотрексата, но в другом исследовании концентрация метотрексата в плазме крови повышалась на 28 %, а почечный клиренс метотрексата снижался на 13 %. При одновременном применении эторикоксиба и метотрексата следует проводить соответствующий мониторинг относительно токсичности метотрексата.

Пероральные контрацептивы. Эторикоксиб в дозе 60 мг при одновременном применении с пероральными контрацептивами, содержащими 35 мкг этинилэстрадиола и 0,5–1 мг норэтиндрона, в течение 21 дня приводил к повышению AUC_{0-24} этинилэстрадиола на 37 %. Эторикоксиб в дозе 120 мг при применении с вышеуказанными пероральными контрацептивами одновременно или с интервалом в 12 часов повышал в равновесном состоянии значение AUC_{0-24} этинилэстрадиола на 50–60 %. О таком повышении концентрации этинилэстрадиола следует помнить при выборе перорального контрацептива, который будет применяться одновременно с эторикоксибом. Повышение экспозиции этинилэстрадиола может увеличивать частоту возникновения побочных реакций, связанных с применением пероральных контрацептивов (например, тромбозы вен у женщин группы риска).

Гормонозамещающая терапия. Прием 120 мг эторикоксиба с гормонозамещающими препаратами, включающими конъюгированные эстрогены (Премарин™ 0,625 мг), в течение 28 дней увеличивает средний показатель AUC_{0-24} в равновесном состоянии неконъюгированного эстрогена (на 41 %), эквилина (на 76 %) и 17- β -эстрадиола (на 22%). Влияние доз эторикоксиба, рекомендованных для длительного применения (30, 60 и 90 мг), не изучалось. Эторикоксиб в дозе 120 мг снижал менее чем на половину экспозицию (AUC_{0-24}) эстрогенных компонентов препарата Премарин по сравнению с монотерапией препаратом Премарин; дозу последнего повышали с 0,625 до 1,25 мг. Клиническое значение таких повышений неизвестно, а более высокие дозы препарата Премарин в комбинации с эторикоксибом не изучались. Следует принимать во внимание такие повышения концентрации эстрогенов при выборе гормонального препарата для применения в период постменопаузы при одновременном применении эторикоксиба, поскольку повышение экспозиции эстрогенов может повышать риск возникновения побочных реакций при заместительной гормонотерапии.

Преднизон/преднизолон. В исследованиях взаимодействия с препаратами, эторикоксиб не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику преднизона/преднизолона.

Дигоксин. При применении эторикоксиба в дозе 120 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней здоровыми добровольцами не наблюдалось влияния на показатель AUC_{0-24} в равновесном состоянии и на выведение дигоксина почками. Наблюдалось увеличение показателя C_{max} дигоксина (приблизительно на 33 %). Такое повышение, как правило, не является существенным для большинства пациентов. Однако следует наблюдать за состоянием пациентов с высоким риском относительно токсичного действия дигоксина при одновременном применении эторикоксиба и дигоксина.

Влияние эторикоксиба на препараты, метаболизирующиеся сульфотрансферазами.

Эторикоксиб является ингибитором активности человеческой сульфотрансферазы, в частности SULT1E1, а также может повышать концентрации этинилэстрадиола в сыворотке крови. Поскольку в настоящее время мало данных о влиянии различных сульфотрансфераз, а клиническая значимость для применения многих препаратов еще изучается, целесообразно с осторожностью назначать эторикоксиб одновременно с другими препаратами, которые метаболизируются, главным образом, человеческими сульфотрансферазами (например, пероральный сальбутамол и миноксидил).

Влияние эторикоксиба на препараты, метаболизирующиеся изоферментами системы CYP.

Исходя из данных исследований *in vitro*, не ожидается ингибирование эторикоксибом цитохромов P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4. В исследовании при участии здоровых добровольцев ежедневное применение эторикоксиба в дозе 120 мг не оказывало влияния на активность печеночного CYP3A4, что установлено по эритромициновому дыхательному тесту.

Влияние других препаратов на фармакокинетику эторикоксиба

Основной путь метаболизма эторикоксиба зависит от ферментов системы CYP. CYP3A4 способствует метаболизму эторикоксиба *in vivo*. Исследования *in vitro* указывают на то, что CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 и CYP2C19 также могут катализировать основной путь метаболизма, но их количественные характеристики не изучались *in vivo*.

Кетоконазол. Кетоконазол является мощным ингибитором CYP3A4. При применении здоровыми добровольцами в дозах 400 мг 1 раз в сутки в течение 11 дней кетоконазол не оказывал клинически существенного влияния на фармакокинетику разовой дозы эторикоксиба 60 мг (увеличение AUC на 43 %).

Вориконазол и миконазол. Совместное применение либо перорального вориконазола, либо миконазола орального геля для местного применения, (сильные ингибиторы CYP3A4), с эторикоксибом вызывало небольшое увеличение экспозиции эторикоксиба, но не считается клинически значимым на основании опубликованных данных.

Рифампицин. Одновременное применение эторикоксиба и рифампицина (мощного индуктора ферментов CYP) приводило к снижению концентраций эторикоксиба в плазме крови на 65%. Такое взаимодействие может сопровождаться рецидивом симптомов, если эторикоксиб применяют одновременно с рифампицином. В то время как эти данные могут указывать на необходимость повышения дозы, не рекомендовано применять эторикоксиб в дозах, которые превышают указанные для каждого показания, поскольку не изучалось комбинированное применение рифампицина и эторикоксиба в таких дозах (см. раздел 4.2 «Режим дозирования и способ применения»).

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

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Нет клинических данных о применении эторикоксиба в период беременности. В исследованиях на животных наблюдалась репродуктивная токсичность (см. раздел 5.3 «Данные доклинической безопасности»). Потенциальный риск у женщин в период беременности неизвестен. Применение эторикоксиба в течение последнего триместра беременности, как и других препаратов, ингибирующих синтез простагландинов, может приводить к отсутствию сокращений матки и преждевременному закрытию боталлова 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.

Применение эторикоксиба противопоказано в период беременности (см. раздел 4.3 «Противопоказания»). Если беременность наступила в период лечения, эторикоксиб следует отменить.

Кормление грудью

Неизвестно, проникает ли эторикоксиб в грудное молоко у женщин. Известно, что у крыс препарат выделяется с молоком. Женщины, которые применяют эторикоксиб, не должны кормить грудью (см. разделы «Противопоказания» и 5.3 «Данные доклинической безопасности»).

Фертильность

Использование эторикоксиба, как и любого другого лекарственного вещества, ингибирующего ЦОГ-2, не рекомендуется женщинам, пытающимся зачать ребенка.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами

Пациенты, у которых во время применения эторикоксиба возникает головокружение, вертиго или сонливость, не должны управлять автотранспортом и механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Краткая характеристика профиля безопасности

Безопасность применения эторикоксиба оценивалась в клинических исследованиях, включающих 9 295 участников, в том числе 6 757 пациентов с ОА, РА и хронической болью в пояснице (приблизительно 600 пациентов с ОА или РА получали лечение на протяжении года или дольше).

В клинических исследованиях профиль побочных реакций был одинаковым у пациентов с ОА или РА, которые применяли эторикоксиб на протяжении 1 года или дольше.

В клиническом исследовании пациенты с острым подагрическим артритом получали эторикоксиб в дозе 120 мг в сутки в течение 8 дней. Профиль побочных реакций в этом исследовании был, в целом, таким же, как в объединенных исследованиях ОА, РА и хронической боли в пояснице.

В программе безопасности для сердечно-сосудистой системы, которая включала данные 3 активно-контролируемых исследований, 17 412 пациентов с ОА или РА получали лечение эторикоксибом (60 мг или 90 мг) на протяжении, в среднем, 18 месяцев. Данные по безопасности и подробности этой программы представлены в разделе 5.1 «Фармакодинамические свойства».

В клинических исследованиях острой послеоперационной боли, связанной с проведением стоматологической операции, в которых 614 пациентов получали лечение эторикоксибом (90 мг или 120 мг), профиль побочных реакций был, в общем, подобным профилю в комбинированных исследованиях ОА, РА и хронической боли в пояснице.

Таблица побочных реакций

О следующих побочных реакциях сообщалось с большей частотой при применении препарата, чем плацебо, в клинических исследованиях при участии пациентов с ОА, РА, хронической болью в пояснице или АС, которые применяли эторикоксиб в дозе 30 мг, 60 мг или 90 мг в течение 12 недель, в исследованиях программы MEDAL на протяжении 3,5 лет, в коротких исследованиях острой боли на протяжении 7 дней, а также в течение постмаркетингового периода (см. Таблицу 1).

Системно-органный класс	Побочные реакции	Категория по частоте*
<i>Инфекции и инвазии</i>	альвеолярный остит	Часто
	гастроэнтерит, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящего тракта	Нечасто
<i>Со стороны системы крови и лимфатической системы</i>	анемия (преимущественно в результате желудочно-кишечного кровотечения), лейкопения, тромбоцитопения	Нечасто
<i>Со стороны иммунной системы</i>	реакции гиперчувствительности ^{‡в}	Нечасто
	ангионевротический отек, анафилактические/анафилактоидные реакции, включая шок [‡]	Редко
<i>Со стороны метаболизма и питания</i>	отеки/задержка жидкости	Часто
	снижение или усиление аппетита, увеличение массы тела	Нечасто
<i>Со стороны психики</i>	тревожность, депрессия, ухудшение умственной деятельности, галлюцинации [‡]	Нечасто
	спутанность сознания [‡] , беспокойство [‡]	Редко
<i>Со стороны нервной системы</i>	головокружение, головная боль	Часто
	дисгевзия, бессонница, парестезия/гипестезия, сонливость	Нечасто
	внутричерепное кровоизлияние [¶]	Неизвестно
<i>Со стороны органов зрения</i>	нечеткость зрения, конъюнктивит	Нечасто
<i>Со стороны органов слуха и лабиринта</i>	звон в ушах, вертиго	Нечасто
<i>Со стороны сердца</i>	пальпитация, аритмия [‡]	Часто
	фибрилляция предсердий, тахикардия [‡] , застойная сердечная недостаточность, неспецифические изменения на ЭКГ, стенокардия [‡] , инфаркт миокарда [§]	Нечасто
<i>Со стороны сосудистой системы</i>	гипертензия	Часто
	приливы крови, инсульт [§] , транзиторные ишемические нарушения мозгового кровообращения, гипертонический криз [‡] , васкулит [‡]	Нечасто
	тромбоз глубоких вен	Неизвестно
<i>Со стороны респираторного тракта, органов грудной клетки</i>	бронхоспазм [‡]	Часто

<i>и средостения</i>		
	кашель, диспноэ, носовое кровотечение	Нечасто
	легочная эмболия	Неизвестно
<i>Со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	абдоминальная боль	Очень часто
	запор, метеоризм, гастрит, изжога/кислотный рефлюкс, диарея, диспепсия/ дискомфорт в эпигастрии, тошнота, рвота, эзофагит, язва в ротовой полости	Часто
	вздутие живота, изменение характера перистальтики кишечника, сухость во рту, гастродуоденальные язвы, пептические язвы, включая гастроинтестинальную перфорацию и кровотечение, синдром раздраженного кишечника, панкреатит ‡	Нечасто
<i>Со стороны гепатобилиарного тракта</i>	повышение уровня АСТ, повышение уровня АЛТ	Часто
	гепатит ‡	Редко
	печеночная недостаточность ‡, желтуха ‡	Редко †
<i>Со стороны кожи и подкожной клетчатки</i>	экхимоз	Часто
	отек лица, зуд, сыпь, эритема ‡, крапивница ‡	Нечасто
	синдром Стивенса – Джонсона ‡, токсичный эпидермальный некролиз ‡, стойкая лекарственная эритема ‡	Редко †
<i>Со стороны скелетно-мышечной системы, соединительной ткани и костей</i>	спазмы/судороги мышц, скелетно-мышечная боль/скованность	Нечасто
<i>Со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	протеинурия, повышение уровня креатинина в сыворотке крови, почечная недостаточность/нарушение функции почек ‡ (см. раздел 4.4)	Нечасто
<i>Общее состояние и нарушения, связанные со способом применения препарата</i>	астения/слабость, гриппоподобные симптомы	Часто
	боль в грудной клетке	Нечасто
<i>Обследования</i>	повышение уровня азота мочевины крови, повышение уровня креатинфосфокиназы, гиперкалиемия, повышение уровня мочевой кислоты	Нечасто
	снижение уровня натрия в крови	Редко

* Категория по частоте: Определяется для каждого термина побочной реакции по частоте, которая указана в базе данных клинических испытаний: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), неизвестно (невозможно установить по имеющимся данным). Частота побочных реакций, о которых сообщалось в период постмаркетингового применения, не может быть определена, поскольку информация о них была получена из случайных сообщений.

‡ Эта побочная реакция была выявлена в ходе постмаркетингового наблюдения. Его зарегистрированная частота была оценена на основе самой высокой частоты, наблюдаемой в данных клинических испытаний, объединенных по показаниям и утвержденной дозе.

† Категория частоты «Редкой» была определена в соответствии с руководством «Краткая характеристика препарата» (SmPC) (ред. 2, сентябрь 2009 г.) на основе оценочной верхней границы 95% доверительного интервала для 0 событий с учетом количества пациентов, получавших лечение препаратом АРКОКСИА, в анализе данных фазы III, объединенных по дозам и показаниям (n = 15 470).

^b Гиперчувствительность включает термины «аллергия», «лекарственная аллергия», «лекарственная гиперчувствительность», «гиперчувствительность», «гиперчувствительность неуточненная», «реакция гиперчувствительности» и «неспецифическая аллергия».

[†] Внутричерепное кровоизлияние наблюдалось у пациентов с дополнительными факторами риска такими как гипертензия, тромбоцитопения или применение варфарина.

[§] Исходя из анализа длительных плацебо- и активно-контролируемых клинических исследований, при применении селективных ЦОГ-2 ингибиторов существует повышенный риск возникновения серьезных артериальных тромбозов, включая инфаркт миокарда и инсульт. Исходя из имеющихся данных, маловероятно, что абсолютный риск возникновения таких явлений превышает 1 % на год (нечасто).

Сообщалось о следующих серьезных нежелательных эффектах, связанных с применением НПВП, которые нельзя исключать для эторикоксиба: нефротоксичность, включая интерстициальный нефрит и нефротический синдром.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза - риск». Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях (220037, Республика Беларусь, г. Минск, Товарищеский пер. 2а, УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении», телефон: +375172420029, факс: +375172995358, rcpl@rceth.by, <https://rceth.by>).

4.9 Передозировка

В клинических исследованиях применение эторикоксиба в разовых дозах до 500 мг или многократный прием в дозах до 150 мг/сутки в течение 21 дня не сопровождалось существенной токсичностью. Сообщалось об острой передозировке эторикоксибом, хотя в большинстве случаев о побочных реакциях не сообщалось. Наиболее часто наблюдаемые побочные реакции были совместимы с профилем безопасности эторикоксиба (например, реакции со стороны желудочно-кишечного тракта, кардиоренальные реакции).

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

Эторикоксиб не диализируется при гемодиализе; неизвестно, диализируется ли препарат при перитонеальном диализе.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты (НПВП), коксибы.

Код АТС: M01AH05.

Механизм действия

Эторикоксиб, препарат для перорального применения, является селективным ингибитором циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) при применении в пределах клинического диапазона доз.

В клинических фармакологических исследованиях препарат АРКОКСИА дозозависимо ингибировал ЦОГ-2 без ингибирования ЦОГ-1 при применении в дозах до 150 мг в сутки. Эторикоксиб не ингибирует синтез простагландинов желудка и не влияет на функцию тромбоцитов.

Циклооксигеназа отвечает за образование простагландинов. Идентифицировано две изоформы – ЦОГ-1 и ЦОГ-2. ЦОГ-2 является изоформой фермента, который индуцируется противовоспалительными импульсами и рассматривается как основной фактор, отвечающий за синтез простаноидных медиаторов боли, воспаления и лихорадки. ЦОГ-2 также задействована в процессах овуляции, имплантации и закрытия артериального протока, регуляции функции почек и центральной нервной системы (индукция лихорадки, ощущения боли, когнитивная функция); также, может принимать участие в процессе заживления язв. ЦОГ-2 была идентифицирована в ткани вокруг язвы желудка у человека, но значение для заживления язвы не установлено.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность

У пациентов с остеоартритом (ОА) эторикоксиб в дозе 60 мг один раз в сутки значительно уменьшал боль и улучшал оценку состояния болезни. Эти положительные эффекты наблюдались уже на второй день терапии и сохранялись до 52 недель. Исследования применения эторикоксиба в дозе 30 мг один раз в сутки продемонстрировали более высокую эффективность, чем плацебо, в течение 12-недельного периода лечения (с использованием оценок, аналогичных вышеуказанным исследованиям). В исследовании диапазона доз эторикоксиб 60 мг продемонстрировал значительно более выраженное улучшение, чем 30 мг для всех 3 основных конечных точек в течение 6 недель лечения. Доза 30 мг не изучалась при остеоартрите рук.

У пациентов с ревматоидным артритом (РА) эторикоксиб в дозе 60 мг и 90 мг один раз в сутки обеспечил значительное уменьшение боли, воспаления и подвижности. В исследованиях, оценивающих дозу 60 мг и 90 мг, эти положительные эффекты сохранялись в течение 12-недельного периода лечения. В исследовании, оценивающем дозу 60 мг по сравнению с дозой 90 мг, эторикоксиб 60 мг один раз в сутки и 90 мг один раз в сутки были более эффективны, чем плацебо. Доза 90 мг превосходила дозу 60 мг для общей оценки боли у пациентов (0-100 мм визуальная аналоговая шкала) со средним улучшением -2,71 мм (95% ДИ: -4,98 мм, -0,45 мм).

У пациентов, перенесших приступы острого подагрического артрита, эторикоксиб в дозе 120 мг один раз в день в течение восьмидневного периода лечения снимал умеренную и сильную боль в суставах и воспаление, сравнимые с индометацином в

дозе 50 мг три раза в день. Облегчение боли наблюдалось уже через четыре часа после начала лечения.

У пациентов с анкилозирующим спондилитом эторикоксиб в дозе 90 мг один раз в сутки обеспечил значительное уменьшение боли в позвоночнике, воспаления, скованности и улучшение функции. Клинический эффект эторикоксиба наблюдался уже на второй день терапии после начала лечения и сохранялся в течение 52-недельного периода лечения. Во втором исследовании, оценивающем дозу 60 мг по сравнению с дозой 90 мг, эторикоксиб 60 мг в сутки и 90 мг в сутки продемонстрировал аналогичную эффективность по сравнению с напроксеном 1000 мг в сутки. Среди участников с недостаточным ответом при дозировке 60 мг в сутки в течение 6 недель, повышение дозы до 90 мг в сутки улучшило оценку интенсивности боли в позвоночнике (визуальная аналоговая шкала 0-100 мм) по сравнению с продолжением приема 60 мг в сутки, со средним улучшением на -2,70 мм (95% ДИ: -4,88 мм, -0,52 мм).

В клиническом исследовании оценки послеоперационной зубной боли, эторикоксиб в дозе 90 мг применяли один раз в сутки в течение до трех дней. В подгруппе пациентов с умеренной болью на исходном уровне эторикоксиб 90 мг продемонстрировал анальгетический эффект, аналогичный эффекту ибупрофена 600 мг (16,11 против 16,39; $P = 0,722$), и больший, чем у парацетамола/кодеина 600 мг/60 мг (11,00; $P < 0,001$) и плацебо (6,84; $P < 0,001$), как измерено по общему обезболиванию в течение первых 6 часов для (TOPAR6). Доля пациентов, сообщивших об использовании препарата экстренной помощи в течение первых 24 часов после приема препарата, составила 40,8% для эторикоксиба 90 мг, 25,5% для ибупрофена 600 мг каждые 6 часов и 46,7% для парацетамола/кодеина 600 мг/60 мг каждые 6 часов по сравнению с 76,2% для плацебо. В этом исследовании среднее начало действия (ощутимое облегчение боли) эторикоксиба в дозе 90 мг было через 28 минут после приема.

Безопасность

Многонациональная долгосрочная программа лечения артрита эторикоксибом и диклофенаком (MEDAL)

Программа MEDAL представляла собой проспективно разработанную Программу результатов безопасности для сердечно-сосудистой системы, включающую объединенные данные трех рандомизированных двойных слепых испытаний, контролируемых активным препаратом сравнения, - исследования MEDAL, EDGE II и EDGE.

Исследование MEDAL представляло собой исследование исходов сердечно-сосудистых заболеваний на основе конечных точек у 17 804 пациентов с ОА и 5700 пациентов с РА, получавших эторикоксиб 60 (ОА) или 90 мг (ОА и РА) или диклофенак 150 мг ежедневно в течение среднего периода 20,3 месяца (максимум 42,3 месяца, медиана 21,3 месяца). В этом испытании были зарегистрированы только серьезные побочные эффекты и прекращение приема из-за каких-либо побочных эффектов.

В исследованиях EDGE и EDGE II сравнивалась желудочно-кишечная переносимость эторикоксиба и диклофенака.

В исследование EDGE было включено 7111 пациентов с ОА, получавших эторикоксиб в дозе 90 мг в сутки (в 1,5 раза превышающую дозу, рекомендованную для ОА) или диклофенак в дозе 150 мг в сутки в течение среднего периода 9,1 месяца (максимум 16,6 месяца, медиана 11,4 месяца). В исследование EDGE II было включено 4086 пациентов с РА, получавших эторикоксиб 90 мг в сутки или диклофенак 150 мг в сутки в течение среднего периода 19,2 месяца (максимум 33,1 месяца, медиана 24 месяца).

В объединенной программе MEDAL 34 701 пациент с ОА или РА лечились в течение средней продолжительности 17,9 месяцев (максимум 42,3 месяца, в среднем 16,3 месяца), причем примерно 12 800 пациентов получали лечение более 24 месяцев. Пациенты, включенные в Программу, изначально имели широкий спектр сердечно-

сосудистых и желудочно-кишечных факторов риска. Из исследования были исключены пациенты с недавней историей инфаркта миокарда, аортокоронарного шунтирования или чрескожного коронарного вмешательства в течение 6 месяцев до включения. В исследованиях разрешалось использование гастропротекторов и низких доз аспирина.

Общая безопасность:

Не было значимой разницы между эторикоксибом и диклофенаком в частоте сердечно-сосудистых тромботических осложнений. Кардиоренальные побочные эффекты чаще наблюдались при применении эторикоксиба, чем при применении диклофенака, и этот эффект был дозозависимым (см. конкретные результаты ниже). Побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта и печени наблюдались значительно чаще при приеме диклофенака, чем эторикоксиба. Частота нежелательных явлений в EDGE и EDGE II и неблагоприятных событий, которые считались серьезными или приводили к прекращению лечения в исследовании MEDAL, была выше в группе эторикоксиба, чем в группе диклофенака.

Результаты сердечно-сосудистой безопасности:

Частота подтвержденных тромботических серьезных побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы (состоящих из сердечных, цереброваскулярных и периферических сосудистых событий) была сопоставима между эторикоксибом и диклофенаком, и данные суммированы в таблице ниже. Не было статистически значимых различий в частоте тромботических событий между эторикоксибом и диклофенаком во всех проанализированных подгруппах, включая категории пациентов по диапазону исходного сердечно-сосудистого риска. При отдельном рассмотрении относительные риски подтвержденных тромботических серьезных побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы при приеме эторикоксиба 60 мг или 90 мг по сравнению с диклофенаком 150 мг были аналогичными.

Таблица 2: Коэффициент подтвержденных сердечно-сосудистых тромботических осложнений (объединенные данные программы MEDAL)			
	Эторикоксиб (N=16 819) 25 836 пациенто- лет	Диклофенак (N=16 483) 4 766 пациенто- лет	Сравнение между группами лечения
	Коэффициент [†] (95% ДИ)	Коэффициент [†] (95% ДИ)	Относительный риск (95% ДИ)
Подтвержденные тромботические сердечно-сосудистые серьезные нежелательные явления			
По протоколу	1,24 (1,11, 1,38)	1,30 (1,17, 1,45)	0,95 (0,81, 1,11)
Включенные в исследование	1,25 (1,14, 1,36)	1,19 (1,08, 1,30)	1,05 (0,93, 1,19)
Подтвержденные сердечные события			
По протоколу	0,71 (0,61, 0,82)	0,78 (0,68, 0,90)	0,90 (0,74, 1,10)
Включенные в исследование	0,69 (0,61, 0,78)	0,70 (0,62, 0,79)	0,99 (0,84, 1,17)
Подтвержденные цереброваскулярные события			
По протоколу	0,34 (0,28, 0,42)	0,32 (0,25, 0,40)	1,08 (0,80, 1,46)
Включенные в исследование	0,33 (0,28, 0,39)	0,29 (0,24, 0,35)	1,12 (0,87, 1,44)
Подтвержденные события со стороны периферических сосудов			
По протоколу	0,20 (0,15, 0,27)	0,22 (0,17, 0,29)	0,92 (0,63, 1,35)
Включенные в исследование	0,24 (0,20, 0,30)	0,23 (0,18, 0,28)	1,08 (0,81, 1,44)

исследование			
<p>†Событий на 100 пациенто-лет; ДИ=доверительный интервал N=общее количество пациентов, включенных в популяцию «по протоколу». По протоколу: все события на фоне исследуемой терапии или в течение 14 дней после отмены (исключены: пациенты, которые принимали <75% своего исследуемого лекарства или принимали неисследованные НПВП >10% времени). Включенные в исследование: все подтвержденные события до конца исследования (включая пациентов, потенциально подвергшихся вмешательствам, не связанным с исследованием, после прекращения приема исследуемого препарата). Общее количество рандомизированных пациентов: n=17 412 получали эторикокиб и 17 289 пациентов получали диклофенак.</p>			

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, как и общая смертность, была сходной в группах лечения эторикокибом и диклофенаком.

Кардиоренальные события:

Примерно 50% пациентов, включенных в исследование MEDAL, изначально имели в анамнезе артериальную гипертензию. В этом исследовании частота прекращения приема препарата из-за побочных эффектов, связанных с гипертензией, была статистически значимо выше для эторикокиба, чем для диклофенака. Частота возникновения нежелательных явлений застойной сердечной недостаточности (прекращения приема и серьезных событий) была аналогичной частоте для эторикокиба 60 мг по сравнению с диклофенаком 150 мг, но была выше для эторикокиба 90 мг по сравнению с диклофенаком 150 мг (статистически значимо для эторикокиба 90 мг по сравнению с 150 мг диклофенака. в когорте ОА исследования MEDAL). Частота подтвержденных нежелательных явлений застойной сердечной недостаточности (серьезных событий, приведших к госпитализации или обращению в отделение неотложной помощи) была незначительно выше для эторикокиба, чем для диклофенака 150 мг, и этот эффект был дозозависимым. Частота прекращения лечения по причине возникновения нежелательных явлений, связанных с отеком, была выше для эторикокиба, чем для диклофенака 150 мг, и этот эффект был дозозависимым (статистически значимым для эторикокиба 90 мг, но не для эторикокиба 60 мг).

Кардиоренальные результаты в исследованиях EDGE и EDGE II соответствовали результатам, описанным в исследовании MEDAL.

В отдельных исследованиях программы MEDAL для эторикокиба (60 мг или 90 мг) абсолютная частота прекращения приема в любой группе лечения составляла до 2,6% для гипертензии, до 1,9% для отека и до 1,1% для застойной сердечной недостаточности с более высокими показателями прекращения приема эторикокиба 90 мг, чем эторикокиба 60 мг.

Результаты программы MEDAL по переносимости со стороны желудочно-кишечного тракта:

Значительно меньшая частота прекращения лечения по поводу любых клинических (например, диспепсии, боли в животе, язвы) нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта наблюдалась при применении эторикокиба по сравнению с диклофенаком в каждом из трех компонентных исследований программы MEDAL. Частота прекращения приема препарата из-за неблагоприятных клинических событий со стороны желудочно-кишечного тракта на сто пациенто-лет за весь период исследования была следующей: 3,23 для эторикокиба и 4,96 для диклофенака в исследовании MEDAL; 9,12 для эторикокиба и 12,28 для диклофенака в исследовании EDGE; и 3,71 для эторикокиба и 4,81 для диклофенака в исследовании EDGE II.

Результаты программы MEDAL по безопасности для желудочно-кишечного тракта:

Общие явления со стороны верхних отделов ЖКТ были определены как перфорация, язвы и кровотечения. Подмножество общих событий со стороны верхних отделов ЖКТ,

которые считались сложными, включали перфорацию, непроходимость и осложненное кровотечение; подмножество событий со стороны верхних отделов ЖКТ, которые считались неосложненными, включали неосложненные кровотечения и неосложненные язвы.

Значительно более низкая частота общих событий со стороны верхних отделов ЖКТ наблюдалась при применении эторикоксиба по сравнению с диклофенаком. Не было значимой разницы между эторикоксибом и диклофенаком в частоте осложнений. Для подгруппы кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (осложненных и неосложненных в сочетании) не было значимой разницы между эторикоксибом и диклофенаком. Преимущество для верхних отделов ЖКТ для эторикоксиба по сравнению с диклофенаком не было статистически значимым у пациентов, принимавших одновременно низкие дозы аспирина (примерно 33% пациентов).

Частота на сто пациенто-лет подтвержденных осложненных и неосложненных клинических событий со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта (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, что дает относительный риск 0,69 (95% ДИ 0,57, 0,83).

Была оценена частота подтвержденных событий со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пожилых пациентов, и наибольшее снижение наблюдалось у пациентов ≥ 75 лет (1,35 [95% ДИ 0,94, 1,87] по сравнению с 2,78 [95% ДИ 2,14, 3,56] событий на 100 пациенто-лет для эторикоксиба и диклофенака соответственно).

Частота подтвержденных клинических явлений со стороны нижних отделов ЖКТ (перфорация тонкой или толстой кишки, непроходимость или кровотечение) существенно не отличалась между эторикоксибом и диклофенаком.

Результаты программы MEDAL по безопасности для печени:

Эторикоксиб был связан со статистически значимо более низкой частотой прекращения приема из-за неблагоприятных событий со стороны печени, чем диклофенак. В объединенной программе MEDAL 0,3% пациентов, принимавших эторикоксиб, и 2,7% пациентов, принимавших диклофенак, прекратили прием из-за побочных реакций со стороны печени. Показатель на сто пациенто-лет составил 0,22 для эторикоксиба и 1,84 для диклофенака (p-значение было $<0,001$ для эторикоксиба по сравнению с диклофенаком). Однако большинство нежелательных явлений со стороны печени в программе MEDAL были несерьезными.

Дополнительные данные о тромботической сердечно-сосудистой безопасности

В клинических исследованиях, за исключением исследований программы MEDAL, приблизительно 3100 пациентов получали эторикоксиб в дозе ≥ 60 мг в сутки в течение 12 недель или дольше. Не было заметной разницы в частоте подтвержденных серьезных тромботических сердечно-сосудистых событиях между пациентами, получавшими эторикоксиб ≥ 60 мг, плацебо или НПВП, не относящиеся к напроксену. Однако частота этих событий была выше у пациентов, получавших эторикоксиб, по сравнению с пациентами, получавшими 500 мг напроксена дважды в день. Разница в антитромбоцитарной активности некоторых НПВП, ингибирующих ЦОГ-1, и селективных ингибиторов ЦОГ-2 может иметь клиническое значение у пациентов с риском тромбоэмболических событий. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 снижают образование системного (и, следовательно, возможно, эндотелиального) простаглицина, не влияя на тромбоксан тромбоцитов. Клиническая значимость этих наблюдений не установлена.

Дополнительные данные о безопасности для желудочно-кишечного тракта

В двух 12-недельных двойных слепых эндоскопических исследованиях кумулятивная частота гастродуоденальных язв была значительно ниже у пациентов, получавших

эторикоксиб в дозе 120 мг один раз в день, чем у пациентов, получавших напроксен 500 мг два раза в день или ибупрофен 800 мг три раза в день. Эторикоксиб имел более высокую частоту образования язв по сравнению с плацебо.

Исследование функции почек у пожилых людей

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании в параллельных группах оценивалось влияние 15 дней лечения эторикоксибом (90 мг), целекоксибом (200 мг 2 раза в день), напроксеном (500 мг 2 раза в день) и плацебо на выведение натрия с мочой, артериальное давление и другие параметры функции почек у пациентов в возрасте от 60 до 85 лет, соблюдающих диету с концентрацией натрия 200 мг-экв/сутки. Эторикоксиб, целекоксиб и напроксен оказали сходное действие на экскрецию натрия с мочой в течение 2 недель лечения. Все активные препараты сравнения показали повышение систолического артериального давления по сравнению с плацебо; однако эторикоксиб был связан со статистически значимым увеличением на 14-й день по сравнению с целекоксибом и напроксеном (среднее изменение систолического артериального давления по сравнению с исходным уровнем: эторикоксиб 7,7 мм рт. ст., целекоксиб 2,4 мм рт. ст., напроксен 3,6 мм рт. ст.).

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Эторикоксиб хорошо всасывается при пероральном приеме. Абсолютная биодоступность составляет около 100%. После приема 120 мг один раз в сутки до достижения равновесного состояния максимальная концентрация в плазме крови (среднее геометрическое значение $C_{max} = 3,6$ мкг/мл) наблюдается приблизительно через 1 час (T_{max}) после приема взрослыми натошак. Среднее геометрическое значение AUC_{0-24} составляет 37,8 мкг•ч/мл. В пределах клинических доз фармакокинетика эторикоксиба является линейной.

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 характеризовалось снижением C_{max} на 36 % и увеличением T_{max} на 2 часа. Такие данные не рассматриваются как клинически значимые. В клинических исследованиях эторикоксиб применяли независимо от приема пищи.

Распределение

Эторикоксиб приблизительно на 92% связывается с белками плазмы крови человека при концентрациях от 0,05 до 5 мкг/мл. У человека объем распределения при равновесном состоянии (V_{dss}) составляет около 120 л. Эторикоксиб проникает через плацентарный барьер у крыс и кролей, а также через гематоэнцефалический барьер у крыс.

Метаболизм

Эторикоксиб активно метаболизируется, менее 1 % дозы выводится с мочой в виде исходного препарата. Основной путь метаболизма – это формирование 6'-гидроксиметил деривата путем катализации ферментами CYP. CYP3A4 способствует метаболизму эторикоксиба *in vivo*. Исследования *in vitro* указывают на то, что CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 и CYP2C19 также могут катализировать основной путь метаболизма, но их количественные характеристики не изучались *in vivo*.

У человека было идентифицировано пять метаболитов. Основным метаболитом является 6'-карбоксильная кислота, дериват эторикоксиба, сформированный дальнейшим окислением деривата 6'-гидроксиметила. Эти основные метаболиты не демонстрируют измеримой активности, либо являются только слабоактивными ингибиторами ЦОГ-2. Ни один из этих метаболитов не ингибирует ЦОГ-1.

Выведение

После однократного внутривенного введения меченого радиоизотопом эторикоксиба в дозе 25 мг здоровым добровольцам, 70 % радиоактивности выводилось с мочой и 20 % –

с калом, главным образом в виде метаболитов. Менее 2 % выводится в виде неизменного препарата.

Выведение эторикоксиба происходит, главным образом, посредством метаболизма с последующим выведением почками. Равновесные концентрации эторикоксиба достигаются на протяжении семи дней при приеме 120 мг один раз в сутки, с показателем накопления около 2, что соответствует периоду полувыведения около 22 часов. Клиренс плазмы крови после внутривенного введения 25 мг составляет около 50 мл/мин.

Отдельные группы пациентов

Пожилой возраст. Фармакокинетика у лиц пожилого возраста (65 лет и старше) и более молодых пациентов подобная.

Пол. Фармакокинетика эторикоксиба подобная у мужчин и женщин.

Нарушение функции печени. У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени тяжести (5-6 баллов по шкале Чайлд – Пью) при применении эторикоксиба в дозе 60 мг 1 раз в сутки средний показатель AUC приблизительно на 16 % больше, чем у здоровых лиц при такой же дозировке препарата. У пациентов с нарушениями функции печени умеренной степени тяжести (7-9 баллов по шкале Чайлд – Пью) при применении эторикоксиба в дозе 60 мг 1 раз в два дня средний показатель AUC был подобным показателю у здоровых лиц, принимавших препарат в дозе 60 мг один раз в сутки ежедневно; применение эторикоксиба в дозе 30 мг не изучалось в этой группе пациентов. Нет клинических или фармакокинетических данных относительно пациентов с тяжелыми формами нарушения функции печени (≥ 10 баллов по шкале Чайлд – Пью). (см. разделы 4.2 Режим дозирования и способ применения и 4.3 Противопоказания)

Нарушение функции почек. Фармакокинетика разовой дозы эторикоксиба 120 мг у пациентов с умеренными и тяжелыми нарушениями функции почек, а также у пациентов с заболеванием почек терминальной стадии, которым проводят гемодиализ, незначительно отличалась от таковой у здоровых пациентов. Гемодиализ незначительно влияет на выведение препарата (клиренс диализа составляет около 50 мл/мин). (см. разделы 4.3 Противопоказания и 4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении).

Дети. Фармакокинетика эторикоксиба у детей (младше 12 лет) не изучалась.

В фармакокинетическом исследовании (N=16), проводившемся с участием подростков (в возрасте от 12 до 17 лет), фармакокинетика у подростков с массой тела от 40 до 60 кг при приеме эторикоксиба в дозе 60 мг один раз в сутки и у подростков с массой тела более 60 кг при приеме эторикоксиба в дозе 90 мг один раз в сутки была подобной фармакокинетике у взрослых при приеме эторикоксиба в дозе 90 мг один раз в сутки. Безопасность и эффективность эторикоксиба у детей не установлены. (см. раздел 4.2 Режим дозирования и способ применения).

5.3. Данные доклинической безопасности

Доклинические исследования показали, что эторикоксиб не является генотоксичным. Эторикоксиб не был канцерогенным 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 СYP. Эторикоксиб не вызывает индукцию печеночного фермента СYP3A 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 $\geq 1,5$ 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

Вспомогательные вещества: кальция гидрофосфат безводный, целлюлоза микрокристаллическая, натрия кроскармеллоза, магния стеарат.

Оболочка таблетки

Опадрай II Зеленый 39К11520 (для дозировки 60 мг), Опадрай II Белый 39К18305 (для дозировки 90 мг), Опадрай II Зеленый 39К11529 (для дозировки 120 мг), воск карнаубский.

Состав пленочной оболочки: лактозы моногидрат, гипромеллоза, титана диоксид (E171), триацетин, алюминиевый лак на основе красителя индигокармина (E132) (для таблеток 60 мг и 120 мг), железа оксид желтый (E172) (для таблеток 60 мг и 120 мг).

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3 Срок годности

3 года.

Не использовать после окончания срока годности, указанного на упаковке.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в недоступном для детей месте, при температуре не выше 30°C.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 60 мг, 90 мг и 120 мг.

По 7 таблеток в блистере из пленки ПВХ и алюминиевой фольги. По 1 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению в картонной пачке.

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

Нет специальных требований.

Любой неиспользованный лекарственный препарат или отходы следует утилизировать в соответствии с местными требованиями.

6.7 Условия отпуска из аптек

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Органон Централ Ист ГмбХ, Вейштрассе 20, 6006 Люцерн, Швейцария.

Organon Central East GmbH, Weyrstrasse 20, 6006 Luzern, Switzerland.

7.1. ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ООО «Органон Украина»

просп. Победы, д.53

г. Киев, Украина 03067

тел.: +38(044) 392-21-44

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации):

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте <https://www.rceth.by/Refbank/>.