

## 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 ( $\geq 10$  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  $\geq 30$  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  $\geq 10$  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 эторикоксиб.

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 эторикоксиба 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 эторикоксиба, 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 эторикоксибом 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 эторикоксиба 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 эторикоксиб, наблюдались задержка жидкости, отеки и артериальная гипертензия. Все НПВП, включая эторикоксиб, 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, тромбоз 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- $\beta$ -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/преднизолон.

*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).

<b>Системно-органный класс</b>	<b>Побочные реакции</b>	<b>Категория по частоте*</b>
<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 <sup>‡в</sup>	Нечасто
	ангионевротический отек, анафилактические/анафилактоидные реакции, включая шок <sup>‡</sup>	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 <sup>‡</sup>	Нечасто
	спутанность сознания <sup>‡</sup> , беспокойство <sup>‡</sup>	Редко
<i>Со стороны нервной системы</i>	головокружение, головная боль	Часто
	дисгевзия, бессонница, парестезия/гипестезия, сонливость	Нечасто
	внутричерепное кровоизлияние <sup>¶</sup>	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 <sup>‡</sup>	Часто
	фибрилляция предсердий, тахикардия <sup>‡</sup> , застойная сердечная недостаточность, неспецифические изменения на ЭКГ, стенокардия <sup>‡</sup> , инфаркт миокарда <sup>§</sup>	Нечасто
<i>Со стороны сосудистой системы</i>	гипертензия	Часто
	приливы крови, инсульт <sup>§</sup> , транзиторные ишемические нарушения мозгового кровообращения, гипертонический криз <sup>‡</sup> , васкулит <sup>‡</sup>	Нечасто
	тромбоз глубоких вен	Неизвестно
<i>Со стороны респираторного тракта, органов грудной клетки</i>	бронхоспазм <sup>‡</sup>	Часто

<b><i>и средостения</i></b>		
	кашель, диспноэ, носовое кровотечение	Нечасто
	легочная эмболия	Неизвестно
<b><i>Со стороны желудочно-кишечного тракта</i></b>	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
<b><i>Со стороны гепатобилиарного тракта</i></b>	повышение уровня АСТ, повышение уровня АЛТ	Часто
	гепатит ‡	Редко
	печеночная недостаточность ‡, желтуха ‡	Редко †
<b><i>Со стороны кожи и подкожной клетчатки</i></b>	экхимоз	Часто
	отек лица, зуд, сыпь, эритема ‡, крапивница ‡	Нечасто
	синдром Стивенса – Джонсона ‡, токсичный эпидермальный некролиз ‡, стойкая лекарственная эритема ‡	Редко †
<b><i>Со стороны скелетно-мышечной системы, соединительной ткани и костей</i></b>	спазмы/судороги мышц, скелетно-мышечная боль/скованность	Нечасто
<b><i>Со стороны почек и мочевыводящих путей</i></b>	протеинурия, повышение уровня креатинина в сыворотке крови, почечная недостаточность/нарушение функции почек ‡ (см. раздел 4.4)	Нечасто
<b><i>Общее состояние и нарушения, связанные со способом применения препарата</i></b>	астения/слабость, гриппоподобные симптомы	Часто
	боль в грудной клетке	Нечасто
<b><i>Обследования</i></b>	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).

<sup>b</sup> Гиперчувствительность включает термины «аллергия», «лекарственная аллергия», «лекарственная гиперчувствительность», «гиперчувствительность», «гиперчувствительность неуточненная», «реакция гиперчувствительности» и «неспецифическая аллергия».

<sup>†</sup> Внутричерепное кровоизлияние наблюдалось у пациентов с дополнительными факторами риска такими как гипертензия, тромбоцитопения или применение варфарина.

<sup>§</sup> 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](mailto: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.

<b>Таблица 2: Коэффициент подтвержденных сердечно-сосудистых тромботических осложнений (объединенные данные программы MEDAL)</b>			
	Эторикоксиб (N=16 819) 25 836 пациенто- лет	Диклофенак (N=16 483) 4 766 пациенто- лет	Сравнение между группами лечения
	Коэффициент <sup>†</sup> (95% ДИ)	Коэффициент <sup>†</sup> (95% ДИ)	Относительный риск (95% ДИ)
<b>Подтвержденные тромботические сердечно-сосудистые серьезные нежелательные явления</b>			
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)
<b>Подтвержденные сердечные события</b>			
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)
<b>Подтвержденные цереброваскулярные события</b>			
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)
<b>Подтвержденные события со стороны периферических сосудов</b>			
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 &lt;75% своего исследуемого лекарства или принимали неисследованные НПВП &gt;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  $\geq 75$  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  $\geq 60$  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  $\geq 60$  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 ( $\geq 10$  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/>.