

## **Состав**

*действующее вещество:* etoricoxib;

1 таблетка содержит 120 мг эторикоксиба;

*вспомогательные вещества:* кальция гидрофосфат безводный, целлюлоза микрокристаллическая, натрия кроскармеллоза, магния стеарат

оболочка таблетки краситель Опадрай® II сине-зеленый 39K11526 (для дозировки 30 мг), Опадрай® II зеленый 39K11520 (для дозировки 60 мг), Опадрай® II белый 39K18305 (для дозировки 90 мг), Опадрай® II зеленый 39K11529 (для дозировки 120 мг), воск карнаубский;

состав красителя Опадрай® II сине-зеленый 39K11526, Опадрай® II зеленый 39K11520, Опадрай® II зеленый 39K11529: лактоза моногидрат, гипромеллоза; титана диоксид (Е 171) триацетин; индиго (Е 132) железа оксид желтый (Е172)

состав красителя Опадрай® II белый 39K18305: лактоза моногидрат, гипромеллоза; титана диоксид (Е 171) триацетин.

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:*

Таблетки по 120 мг: таблетки яблуконидной формы, покрытые пленочной оболочкой бледно-зеленого цвета, с гравировкой <204> с одной стороны и <ARCOXIA 120> с другой.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Нестероидные противовоспалительные препараты. Коксибы. Код АТХ М01А Н05.

## **Фармакодинамика**

*Механизм действия*

Эторикоксиб является пероральным селективным ингибитором циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) в рамках клинического диапазона доз.

В ходе клинических фармакологических исследований лекарственное средство Аркоксиа® дозозависимо ингибировал ЦОГ-2 без ингибирования ЦОГ-1 при

применении в дозах до 150 мг в сутки. Эторикоксиб не ингибируется 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, индуцируется импульсом прозападения 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, ощущение боли, когнитивная функция). Также может участвовать в процессе заживления язв. ЦОГ-2 был идентифицирован в ткани вокруг язвы желудка у человека, но значение для заживления язвы не установлено.

### *Эффективность*

У пациентов с остеоартритом эторикоксиб в дозе 60 мг 1 раз в сутки значительно улучшает состояние при болях и оценку пациента о состоянии заболевания. Эти положительные эффекты наблюдались уже на второй день лечения и сохранялись в течение периода до 52 недель. В ходе исследований с применением эторикоксиба в дозе 30 мг 1 раз в сутки эффективность этого препарата превышала плацебо в течение 12 недель лечения (использовались оценки, которые применялись в других исследованиях). Во время исследования подбора дозы эторикоксиб в дозе 60 мг демонстрировал значительно более выраженное улучшение, чем в дозе 30 мг, относительно всех 3 основных конечных точек после 6 недель лечения. Применение дозы 30 мг при остеоартрите кисти не изучалось.

У пациентов с ревматоидным артритом эторикоксиб в дозе 60 мг и 90 мг 1 раз в сутки значительно улучшал состояние относительно выраженности боли, воспаления, а также подвижности. В ходе исследований по оценке доз 60 мг и 90 мг положительные эффекты сохранялись в течение 12-недельного периода лечения. В ходе исследования по оценке дозы 60 мг по сравнению с дозой 90 мг, оба дозирования эторикоксиба - 60 мг 1 раз в сутки и 90 мг 1 раз в сутки - были более эффективны чем плацебо. Доза 90 мг была эффективна, чем доза 60 мг в соответствии с методом Всеобщей оценки боли пациентов (0-100 мм визуальная аналоговая шкала), со средним улучшением -2,71 мм (95% ДИ: -4,98 мм, -0,45 мм).

У пациентов с приступами острого подагрического артрита эторикоксиб в дозе 120 мг 1 раз в сутки в течение 8 дней облегчал боль в суставах средней и тяжелой степени и воспаление сравнению с индометацином в дозе 50 мг 3 раза в сутки. Уменьшение выраженности боли наблюдается уже через 4 часа после

начала лечения.

У пациентов с анкилозирующим спондилитом эторикоксиб в дозе 90 мг 1 раз в сутки обеспечивает значительное улучшение при боли в позвоночнике, воспалении, ограничении движений, а также улучшает функциональную способность. Клинические преимущества эторикоксиба наблюдались на второй день после начала терапии и хранились в течение 52-недельного периода лечения. В ходе второго исследования по оценке дозы 60 мг по сравнению с дозой 90 мг, эторикоксиб в дозе 60 мг 1 раз в сутки и 90 мг 1 раз в сутки продемонстрировал похожую эффективность по сравнению с напроксеном 1000 мг ежедневно. У пациентов, не демонстрировали адекватного ответа при применении дозы 60 мг ежедневно в течение 6 недель, повышение дозы до 90 мг ежедневно улучшало оценку интенсивности боли в спине (0-100 мм визуальная аналоговая шкала) по сравнению с продолжением приема 60 мг ежедневно, со средним улучшением -2,70 мм (95% ДИ: -4,88 мм, -0,52 мм).

Во время клинического исследования послеоперационного зубной боли эторикоксиб в дозе 90 мг применялся 1 раз в сутки до трех дней. В подгруппе пациентов с умеренной болью в начальном состоянии эторикоксиб в дозе 90 мг демонстрировал обезболивающий эффект, подобный такого в ибупрофена 600 мг (16,11 против 16,39;  $P = 0,722$ ), и превышал эффект парацетамола / кодеина 600 мг / 60 мг (11,00;  $P < 0,001$ ) и плацебо (6,84;  $P < 0,001$ ), что определялось по показателю полного облегчения боли из-за 6 часов (TOPAR6). Количество пациентов, которые сообщали о применении препаратов экстренного обезболивания в течение 24 часов, составила 40,8% в группе применения эторикоксиба 90 мг, 25,5% в группе применения ибупрофена 600 мг каждые 6 часов и 46,7% в группе применения парацетамола / кодеина 600 мг / 60 мг каждые 6 часов по сравнению с 76,2% пациентов, принимавших плацебо. В этом исследовании начало анальгезирующего действия (ощутимое облегчение боли) 90 мг эторикоксиба наблюдалось уже через 28 минут после приема препарата.

### *Безопасность*

Международная исследовательская программа длительного применения эторикоксиба и диклофенака при артрите (MEDAL)

Программа MEDAL была проспективное разработанной программой относительно результатов безопасности со стороны сердечно-сосудистой системы, полученных с объединенными данным трех рандомизированных двойных слепых, контролируемых активным препаратом сравнения исследований (исследования MEDAL, EDGE II и EDGE).

В исследовании MEDAL, которое было направлено на определение влияния на сердечно-сосудистую систему, участвовали 17804 пациентов с остеоартритом (ОА) и 5700 - с ревматоидным артритом (РА), которые применяли эторикоксиб в дозе 60 мг (ОА) или 90 мг (ОА и РА) или диклофенак в дозе 150 мг в сутки в течение в среднем 20,3 месяца (максимально - 42,3 месяца, медиана - 21,3 месяца). В этом исследовании были зафиксированы только серьезные побочные реакции и прекращения приема препарата вследствие возникновения каких-либо побочных реакций.

В ходе исследований EDGE и EDGE II сравнивали желудочно-кишечную переносимость эторикоксиба и диклофенака. В исследовании EDGE участвовали 7111 пациентов с ОА, получавших эторикоксиб в дозе 90 мг в сутки (в 1,5 раза выше рекомендованной дозы для лечения ОА), или диклофенак в дозе 150 мг в сутки в течение в среднем 9,1 месяца (максимум - 16,6 месяца, медиана - 11,4 месяца). В исследовании EDGE II участвовали 4086 пациентов с РА, получавших лечение Эторикоксиб в дозе 90 мг в сутки или диклофенаком в дозе 150 мг в сутки в течение в среднем 19,2 месяца (максимум - 33,1 месяца, медиана - 24 месяца).

В объединенной программе MEDAL участвовали 34701 пациент с ОА и РА, получавших лечение в течение периода в среднем 17,9 месяца (максимум - 42,3 месяца, медиана - 16,3 месяца); примерно 12800 пациентов получали лечение более 24 месяца. У пациентов, зарегистрированных в этой программе, были разные начальные факторы риска для сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Пациенты с недавно перенесенным инфарктом миокарда, аортокоронарное шунтирование или чрескожной коронарной ангиопластики в течение 6 месяцев до регистрации в исследовании были исключены из исследования. В исследованиях было разрешено применение гастропротекторных препаратов и ацетилсалициловой кислоты в низких дозах.

### *Общая безопасность*

Не было существенных различий в частоте тромботических сердечно-сосудистых осложнений при применении эторикоксиба и диклофенака. Кардиоренальные побочные реакции чаще наблюдались при применении эторикоксиба, чем диклофенака; этот эффект был дозозависимым (подробно о результатах см. ниже). Побочные реакции со стороны ЖКТ и печени возникали значительно чаще при применении диклофенака, чем эторикоксиба. Частота возникновения побочных реакций в исследованиях EDGE и EDGE II, а также побочных реакций, которые рассматривались как серьезные или такие, которые приводят к отмене препарата в исследовании MEDAL, была выше при применении эторикоксиба, чем диклофенака.

## Безопасность в отношении сердечно-сосудистой системы

Частота подтвержденных тромботических сердечно-сосудистых серьезных побочных реакций (включая реакции со стороны сердца, цереброваскулярные реакции и реакции со стороны периферических сосудов) была сопоставимой в эторикоксиба и диклофенака (данные суммированы в таблице 1). Не было существенных различий в показателях частоты тромботических осложнений при применении эторикоксиба и диклофенака во всех проанализированных подгруппах, включая пациентов с кардиоваскулярного риска. При отдельном рассмотрении относительный риск возникновения подтвержденных серьезных тромботических побочных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы при применении эторикоксиба в дозе 60 мг или 90 мг диклофенака в дозе 150 мг был одинаковым.

Таблица 1

Показатели подтвержденных тромботических осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (объединенная программа MEDAL)

| Осложнения                                                                                    | эторикоксиб<br>(N = 16819)<br>25836<br>пациенто-<br>лет | диклофенак<br>(N = 16483)<br>24766<br>пациенто-<br>лет | Сравнение<br>между<br>группами<br>лечения |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
|                                                                                               | Показатель<br>†<br>(95% ДИ)                             | Показатель<br>†<br>(95% ДИ)                            | Относительный<br>риск<br>(95% ДИ)         |
| Подтверждены серьезные тромботические побочные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы |                                                         |                                                        |                                           |
| По протоколу                                                                                  | 1,24 (1,11;<br>1,38)                                    | 1,30 (1,17;<br>1,45)                                   | 0,95 (0,81;<br>1,11)                      |
| По желанию<br>лечиться                                                                        | 1,25 (1,14;<br>1,36)                                    | 1,19 (1,08;<br>1,30)                                   | 1,05 (0,93;<br>1,19)                      |
| Подтверждены осложнения со стороны сердца                                                     |                                                         |                                                        |                                           |

|                                                           |                   |                   |                   |
|-----------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| По протоколу                                              | 0,71 (0,61; 0,82) | 0,78 (0,68; 0,90) | 0,90 (0,74; 1,10) |
| За наміром лікуватися                                     | 0,69 (0,61; 0,78) | 0,70 (0,62; 0,79) | 0,99 (0,84; 1,17) |
| Підтверджені цереброваскулярні ускладнення                |                   |                   |                   |
| За протоколом                                             | 0,34 (0,28; 0,42) | 0,32 (0,25; 0,40) | 1,08 (0,80; 1,46) |
| По желанию лечиться                                       | 0,33 (0,28; 0,39) | 0,29 (0,24; 0,35) | 1,12 (0,87; 1,44) |
| Подтверждены осложнения со стороны периферических сосудов |                   |                   |                   |
| По протоколу                                              | 0,20 (0,15; 0,27) | 0,22 (0,17; 0,29) | 0,92 (0,63; 1,35) |
| По желанию лечиться                                       | 0,24 (0,20; 0,30) | 0,23 (0,18; 0,28) | 1,08 (0,81; 1,44) |

† Осложнений на 100 пациенто-лет ДИ - доверительный интервал.

N - общее количество пациентов в популяции по протоколу.

По протоколу: все осложнения во время исследуемой терапии или в течение 14 дней после ее прекращения (за исключением пациентов, принявших <75% исследуемого препарата или принимали недосліджувани нестероидные противовоспалительные препараты > 10% всего периода).

По желанию лечиться: все подтвержденные осложнения до окончания исследования (в т. Ч. У пациентов, которые могли испытать вмешательства, не связанного с исследованием, с последующим прекращением приема исследуемого препарата). Общее количество рандомизированных пациентов: 17412 в группе эторикоксиба и 17289 в группе диклофенака.

Показатель сердечно-сосудистой смертности, как и общей смертности, был подобным в группах лечения Эторикоксиб и диклофенака.

#### *Кардиоренальни осложнения*

Примерно 50% пациентов, принятых в исследование MEDAL, имели АГ в анамнезе на начальном этапе. В этом исследовании частота прекращения

лечения вследствие возникновения побочных реакций, связанных с артериальной гипертензией, была статистически значительно выше в группе применения эторикоксиба, чем в группе диклофенака. Частота такой побочной реакции, как застойная сердечная недостаточность (прекращение приема препарата и серьезные реакции), была аналогичной как при приеме эторикоксиба 60 мг, так и при приеме диклофенака 150 мг, однако частота возникновения этих реакций была выше при приеме эторикоксиба 90 мг по сравнению с диклофенаком 150 мг (статистически значимая разница при приеме эторикоксиба 90 мг по сравнению с 150 мг диклофенака в группе OA MEDAL). Частота подтвержденных побочных реакций, связанных с застойной сердечной недостаточностью (явления, которые были серьезными и требовали госпитализации или неотложной помощи), была незначительно выше при приеме эторикоксиба по сравнению с приемом диклофенака 150 мг, и этот эффект зависел от дозы. Частота прекращения лечения вследствие возникновения побочных реакций, связанных с отеками, была значительно выше при приеме эторикоксиба по сравнению с приемом диклофенака 150 мг, и этот эффект зависел от дозы (статистически значимая разница при приеме эторикоксиба 90 мг, но не эторикоксиба 60 мг).

Кардиоренальные результаты, полученные в исследованиях EDGE и EDGE II, с данными, о которых сообщалось в исследовании MEDAL.

В отдельных исследованиях программы MEDAL абсолютная частота прекращения лечения в любой группе лечения Эторикоксиб (60 мг или 90 мг) составляла до 2,6% при артериальной гипертензии, до 1,9% при отеках и до 1,1% при застойной сердечной недостаточности, при этом высокая частота отмены препарата наблюдалась при приеме эторикоксиба 90 мг, 60 мг.

#### *Результаты желудочно-кишечного переносимости в программе MEDAL*

Значительно меньший показатель отмены препарата вследствие возникновения любого клинического осложнения со стороны ЖКТ (например диспепсии, абдоминальной боли, язвы) наблюдался при применении эторикоксиба, чем диклофенака, в каждом из трех исследований программы MEDAL. Показатели отмены препарата вследствие клинических реакций со стороны ЖКТ на 100 пациенто-лет за весь период исследования были следующими: 3,23 для эторикоксиба и 4,96 для диклофенака в исследовании MEDAL; 9,12 для эторикоксиба и 12,28 для диклофенака в исследовании EDGE; 3,71 для эторикоксиба и 4,81 для диклофенака в исследовании EDGE II.

#### *Результаты программы MEDAL безопасности для ЖКТ*

Общие реакции со стороны верхнего отдела ЖКТ были определены как перфорации, язвы и кровотечения. Подгруппа общих реакций со стороны верхнего отдела ЖКТ, которые считались осложненными, включала перфорации, обструкции и осложненные кровотечения подгруппа общих реакций со стороны верхнего отдела ЖКТ, которые считались неосложненными, включала несложные кровотечения и неосложненные язвы. Значительно меньший показатель частоты общих реакций со стороны верхних отделов ЖКТ наблюдался при применении эторикоксиба, чем диклофенака. Не было существенной разницы между Эторикоксиб и диклофенаком по показателю частоты осложненных реакций. Для подгруппы таких реакций, как кровотечение в верхнем отделе ЖКТ (объединенные осложненные и неосложненные), не было существенного отличия между Эторикоксиб и диклофенака. Преимущество эторикоксиба по влиянию на верхний отдел ЖКТ по сравнению с диклофенаком не была статистически значимой у пациентов, одновременно принимающих аспирин в низких дозах (примерно 33% пациентов).

Показатель частоты на 100 пациенто-лет подтвержденных осложненных и неосложненных клинических реакций со стороны верхнего отдела ЖКТ (перфорации, язвы и кровотечения) составил 0,67 (95% ДИ 0,57, 0,77) при приеме эторикоксиба и 0,97 (95 % ДИ 0,85, 1,10) при приеме диклофенака, при этом относительный риск составил 0,69 (95% ДИ 0,57, 0,83).

Определялся показатель частоты подтвержденных реакций со стороны верхнего отдела ЖКТ у пациентов пожилого возраста; наибольшее снижение наблюдалось у пациентов в возрасте  $\geq 75$  лет (1,35 [95% ДИ 0,94, 1,87] реакций на 100 пациенто-лет при приеме эторикоксиба сравнению с 2,78 [95% ДИ 2,14, 3,56 ] при приеме диклофенака).

Показатели частоты подтвержденных клинических реакций со стороны нижнего отдела ЖКТ (перфорация тонкой или толстой кишки, обструкция или кровотечение) статистически не отличались при применении эторикоксиба и диклофенака.

### *Результаты программы MEDAL безопасности для печени*

Эторикоксиб был ассоциирован с статистически значительно меньшей частотой отмены препарата вследствие возникновения побочных реакций со стороны печени, чем диклофенак. В объединенной программе MEDAL 0,3% пациентов, применявших эторикоксиб, и 2,7% пациентов, применявших диклофенак, прекратили применение препарата вследствие возникновения побочных реакций со стороны печени. Показатель на 100 пациенто-лет составил 0,22 при применении эторикоксиба и 1,84 при применении диклофенака (p-значение было  $< 0,001$  для эторикоксиба сравнению с диклофенаком). Однако в программе

MEDAL большинство побочных реакций со стороны печени были несерьезными.

#### *Дополнительные данные по безопасности для сердечно-сосудистой системы по тромботическим осложнениям*

В ходе клинических исследований, за исключением исследований программы MEDAL, примерно 3100 пациентов получали эторикоксиб в дозе  $\geq 60$  мг в сутки в течение 12 недель и дольше. Не было значимой разницы показателей подтвержденных серьезных тромботических сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, принимавших эторикоксиб в дозе  $\geq 60$  мг, плацебо или другие НПВП (за исключением напроксена). Однако частота таких реакций была выше у пациентов, получавших эторикоксиб, по сравнению с теми, кто получал напроксен в дозе 500 мг 2 раза в сутки. Отличие антитромботической активности между некоторыми НПВП, ингибирующими ЦОГ-1, и селективными ингибиторами ЦОГ-2 может быть клинически значимым у пациентов группы риска возникновения тромбоэмболических осложнений. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 снижают образование системного (и поэтому, возможно, эндотелиального) простагличина без влияния на тромбоцитарный тромбоксан. Клиническое значение этих данных неизвестно.

#### *Дополнительные данные по безопасности для ЖКТ*

Во время двух 12-недельных двойных слепых эндоскопических исследований кумулятивная частота возникновения гастродуоденальных язв была значительно ниже у пациентов, получавших лечение Эторикоксиб в дозе 120 мг 1 раз в сутки, чем у пациентов, получавших лечение напроксеном в дозе 500 мг 2 раза в сутки или ибупрофеном в дозе 800 мг 3 раза в сутки. Частота возникновения язв была выше при применении эторикоксиба, чем плацебо.

#### *Исследование функции почек у пациентов пожилого возраста*

В ходе рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования с параллельными группами оценивалось влияние 15-дневного лечения Эторикоксиб (90 мг), целекоксибом (200 мг 2 раза в сутки), напроксен (500 мг 2 раза в сутки) и плацебо на выведение натрия с мочой, артериальное давление и другие показатели функции почек у пациентов от 60 до 85 лет, придерживающихся диеты с содержанием соли 200 мэкв / сут. Эторикоксиб, целекоксиб и напроксен имели подобное воздействие на выведение натрия с мочой при 2-недельном лечении. Все активные препараты сравнения показали повышение относительно плацебо систолического артериального давления однако эторикоксиб ассоциировался со статистически значимым повышением на 14-й день по сравнению с целекоксибом и напроксеном (среднее изменение систолического давления по сравнению с исходным уровнем: эторикоксиб 7,7 мм

рт. ст., целекоксиб 2,4 мм рт. ст., напроксен 3, 6 мм рт. ст.).

## **Фармакокинетика**

### *Абсорбция*

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

При приеме препарата в дозе 120 мг во время еды (пища с высоким содержанием жиров) не наблюдалось влияния на степень абсорбции эторикоксиба. Скорость абсорбции менялась, что характеризовалось снижением  $C_{max}$  на 36% и увеличением максимальной концентрации на 2 часа. Такие данные не рассматриваются как клинически значимые. Во время клинических исследований эторикоксиб применяли независимо от приема пищи.

### *Распределение*

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

Эторикоксиб проникает через плацентарный барьер у крыс и кроликов, а также через гематоэнцефалический барьер у крыс.

### *Метаболизм*

Эторикоксиб активно метаболизируется, менее 1% дозы выделяется с мочой в неизмененном виде. Основной путь метаболизма - это формирование производной 6'-гидроксиметил путем катализации ферментами цитохрома. 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 идентифицировано 5 метаболитов. Основным метаболитом является 6'-карбоксиловой кислоты дериват эторикоксиба, который образуется при дальнейшей оксидации производной 6'-гидроксиметил. Эти основные метаболиты либо не проявляют активности, или есть слабоактивными

ингибиторами ЦОГ-2. Ни один из этих метаболитов не ингибируется ЦОГ-1.

### *Вывод*

После однократного введения здоровым добровольцам 25 мг эторикоксиба, меченного радиоизотопом, 70% радиоактивного препарата выводится с мочой и 20% - с калом, главным образом в виде метаболитов. Менее 2% выводится в неизмененном виде.

Вывод эторикоксиба происходит почти полностью путем метаболизма с последующим выводом почками. Равновесные концентрации эторикоксиба достигаются через 7 дней при применении в дозе 120 мг 1 раз в сутки с показателем кумуляции около 2, что соответствует периоду полувыведения примерно 22 часов. Клиренс плазмы крови после внутривенного введения 25 мг препарата составляет около 50 мл / мин.

### Отдельные группы пациентов

*Пациенты пожилого возраста.* Фармакокинетика у пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) аналогична таковой у молодых пациентов.

*Пол.* Фармакокинетика эторикоксиба аналогична у мужчин и женщин.

*Нарушение функции печени.* У пациентов с легким нарушением функции печени (5-6 баллов по шкале Чайлд - Пью) при применении эторикоксиба в дозе 60 мг 1 раз в сутки средний показатель AUC примерно на 16% больше, чем у здоровых добровольцев при такой же дозировке препарата. У пациентов с умеренным нарушением функции печени (7-9 баллов по шкале Чайлд - Пью) при применении эторикоксиба в дозе 60 мг через сутки средний показатель AUC был подобен показателя у здоровых добровольцев, принимавших препарат в дозе 60 мг 1 раз в сутки ежедневно. Применение эторикоксиба в дозе 30 мг 1 раз в сутки не изучали в этой группе пациентов. Нет клинических или фармакокинетических данных о пациентах с тяжелым нарушением функции печени ( $\geq 10$  баллов по шкале Чайлд - Пью).

*Нарушение функции почек.* Фармакокинетика разовой дозы эторикоксиба 120 мг у пациентов с умеренными и тяжелыми нарушениями функции почек, а также у пациентов с заболеваниями почек терминальной стадии, которым проводят гемодиализ, не отличается значительным образом от таковой у здоровых добровольцев. При гемодиализе препарат почти не выводится (клиренс диализа - около 50 мл / мин).

*Дети.* Фармакокинетика эторикоксиба у детей (в возрасте до 12 лет) не изучалась.

В ходе исследований фармакокинетики ( $n = 16$ ), проведенного с участием подростков (в возрасте от 12 до 17 лет), фармакокинетика у пациентов с массой тела 40-60 кг, которым назначали эторикоксиб в дозе 60 мг 1 раз в сутки, и у пациентов с массой тела более 60 кг, которым назначали препарат в дозе 90 мг 1 раз в сутки, была подобна таковой у взрослых, получавших эторикоксиб в дозе 90 мг 1 раз в сутки. Безопасность и эффективность применения эторикоксиба детям не установлены.

## **Показания**

Симптоматическая терапия при остеоартрите, ревматоидном артрите, анкилозирующем спондилите, а также при боли и признаках воспаления, связанных с острым подагрическим артритом.

Непродолжительное лечение умеренного послеоперационной боли, связанного со стоматологическими операциями.

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

## **Противопоказания**

Лекарственное средство Аркоксиа® противопоказано:

- Повышенная чувствительность к действующему или любому вспомогательному веществу препарата;
- При активной пептической язве или активной желудочно-кишечном кровотечении;
- Пациентам, у которых возникал бронхоспазм, острый ринит, назальные полипы, ангионевротический отек, крапивница или другие аллергические реакции после применения ацетилсалициловой кислоты или НПВП, включая ингибиторы ЦОГ-2 (циклооксигексаназа-2)
- В период беременности и кормления грудью
- При тяжелых нарушениях функции печени (альбумин сыворотки крови  $< 25$  г / л или  $\geq 10$  баллов по шкале Чайлд - Пью)
- Если рассчитан почечный клиренс креатинина  $< 30$  мл / мин;
- Детям до 16 лет;
- При воспалительных заболеваниях кишечника;
- При застойной сердечной недостаточности (NYHA II-IV)
- Пациентам с артериальной гипертензией, у которых показатели артериального давления постоянно выше 140/90 мм рт. ст. и недостаточно контролируются;

- При диагностированной ишемической болезни сердца, заболеваниях периферических артерий и / или цереброваскулярных заболеваниях.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

### Фармакодинамические взаимодействия

*Пероральные антикоагулянты.* У пациентов, состояние которых стабилизированный постоянным применением варфарина, прием эторикоксиба в дозе 120 мг в сутки сопровождается увеличением примерно на 13% ПВ международного нормализованного отношения (МНО). Поэтому у пациентов, принимающих пероральные антикоагулянты, следует часто проверять показатели ПВ МНО, особенно в первые дни приема эторикоксиба или при изменении его дозы.

*Диуретики, ингибиторы АПФ (АПФ) и антагонисты рецепторов ангиотензина II.* НПВП могут ослаблять эффект диуретиков и других антигипертензивных препаратов. У некоторых *пациентов* с нарушением функции почек (у пациентов с дегидратацией или у пожилых пациентов с ослабленной функцией почек) одновременное применение ингибитора АПФ или антагонистов рецепторов ангиотензина II и препаратов, ингибирующих ЦОГ, может приводить к дальнейшему ухудшению функции почек, включая острую почечную недостаточность, обычно имеет обратимый характер. Следует помнить о возможности таких взаимодействий у пациентов, применяющих эторикоксиб одновременно с ингибиторами АПФ или антагонисты рецепторов ангиотензина II. Поэтому такие комбинации следует назначать с осторожностью, особенно пациентам пожилого возраста. Следует провести надлежащую гидратацию и рассмотреть вопрос о проведении мониторинга функции почек в начале комбинированного лечения, а также с определенной периодичностью и в дальнейшем.

*Ацетилсалициловая кислота.* В ходе исследования с участием здоровых добровольцев в условиях равновесного состояния применения эторикоксиба в дозе 120 мг 1 раз в сутки не влияло на антиагрегантной активностью ацетилсалициловой кислоты (81 мг 1 раз в сутки). Эторикоксиб можно назначать одновременно с ацетилсалициловой кислотой в дозах, применяемых для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (применение ацетилсалициловой кислоты в низких дозах). Однако одновременное применение низких доз ацетилсалициловой кислоты и эторикоксиба может увеличивать частоту возникновения язвы ЖКТ и других осложнений по сравнению с монотерапией Эторикоксиб. Не рекомендуется одновременное применение

эторикоксиба с ацетилсалициловой кислотой, дозы которой выше профилактические, а также с другими нестероидными противовоспалительными средствами.

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

### *Фармакокинетические взаимодействия*

Влияние эторикоксиба на фармакокинетику других препаратов.

*Литий.* Нестероидные противовоспалительные средства ослабляют выведения лития почками, тем самым повышая уровень лития в плазме крови. Если необходимо, проводят тщательный контроль уровня лития в крови и корректируют дозу лития в течение одновременного применения этих препаратов, а также при прекращении применения НПВП.

*Метотрексат.* В ходе двух исследований изучались эффекты эторикоксиба при применении в дозах 60, 90 или 120 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней пациентами, которые получали 1 раз в неделю метотрексат в дозе от 7,5 до 20 мг при ревматоидном артрите. Эторикоксиб в дозе 60 и 90 мг не влиял на концентрацию в плазме крови или почечный клиренс метотрексата. В одном исследовании при применении эторикоксиба в дозе 120 мг не наблюдалось влияния на концентрацию в плазме крови и почечный клиренс метотрексата, тогда как в другом исследовании при применении эторикоксиба в дозе 120 мг концентрация метотрексата в плазме крови повышалась на 28%, а почечный клиренс метотрексата снижался на 13%. При одновременном назначении эторикоксиба и метотрексата следует проводить соответствующий мониторинг относительно появления токсического воздействия метотрексата.

*Пероральные контрацептивы.* Эторикоксиб в дозе 60 мг при одновременном применении с оральными контрацептивами, содержащими 35 мкг этинилэстрадиола и 0,5-1 мг норэтиндрона в течение 21 дня приводил к повышению показателя AUC<sub>0-24hr</sub> в равновесном состоянии для этинилэстрадиола на 37%. Эторикоксиб в дозе 120 мг при применении с вышеуказанными оральными контрацептивами одновременно или через 12 часов повышал в равновесном состоянии значения AUC<sub>0-24hr</sub> этинилэстрадиола на 50-60%. О таком повышении концентрации этинилэстрадиола следует помнить при выборе перорального контрацептива с различным содержанием этинилэстрадиола, который будет применяться одновременно с Эторикоксиб.

Повышение экспозиции этинилэстрадиола может увеличивать частоту возникновения побочных реакций, связанных с применением пероральных контрацептивов (например тромбозов вен у женщин группы риска).

*Гормонозаместительной терапии (ГЗТ).* Прием 120 мг эторикоксиба с гормонозаместительными препаратами, включают конъюгированные эстрогены (0,625 мг «премарин<sup>™</sup>»), в течение 28 дней увеличивает средний показатель AUC<sub>0-24hr</sub> в равновесном состоянии неконъюгированного эстрона (на 41%), эквилину (на 76% ) и 17-β-эстрадиола (на 22%). Влияние доз эторикоксиба, рекомендованных для длительного применения (30, 60 и 90 мг), не изучали. По сравнению с увеличением дозировки с 0,625 до 1,25 мг при монотерапии препаратом «премарин<sup>™</sup>», влияние эторикоксиба в дозе 120 мг в экспозицию (AUC<sub>0-24hr</sub>) эстрогенных компонентов препарата «премарин<sup>™</sup>» был меньше, чем на половину. Клиническое значение такого повышения неизвестно, а прием высоких доз препарата «премарин<sup>™</sup>» одновременно с Эторикоксиб не изучали. Следует принимать во внимание такое увеличение концентрации эстрогена при выборе гормонального препарата для применения в период постменопаузы при одновременном применении с Эторикоксиб, поскольку рост экспозиции эстрогена повышает риск возникновения побочных реакций при заместительной гормонотерапии.

*Преднизон / преднизолон.* В исследованиях взаимодействия эторикоксиб не проявлял клинически значимого влияния на фармакокинетику преднизона / преднизолона.

*Дигоксин.* При применении эторикоксиба в дозе 120 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней здоровым добровольцам не наблюдалось влияние на показатель AUC<sub>0-24hr</sub> в равновесном состоянии и на выведение дигоксина почками. Наблюдалось увеличение показателя максимальной концентрации дигоксина (примерно на 33%). Такое повышение, как правило, не является существенным у большинства пациентов. Однако следует наблюдать за состоянием пациентов с высоким риском токсического действия дигоксина при одновременном назначении эторикоксиба и дигоксина.

*Влияние эторикоксиба на препараты, которые метаболизируются сульфотрансферазами*

Эторикоксиб является ингибитором активности человеческой сульфотрансферазы, в частности SULT1E1, а также может повышать концентрацию этинилэстрадиола в сыворотке крови. Поскольку на сегодня данных о влиянии многочисленных сульфотрансфераз недостаточно, а клинические эффекты многих препаратов до сих пор изучаются, целесообразно с осторожностью назначать эторикоксиб одновременно с другими препаратами,

которые метаболизируются главным образом человеческими сульфотрансферазами (например пероральный сальбутамол и миноксидил).

### Влияние эторикоксиба на препараты, которые метаболизируются изоферментами CYP

По данным исследований *in vitro*, не ожидается угнетение цитохрома P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 или 3A4. В ходе исследований с участием здоровых добровольцев ежедневное применение эторикоксиба в дозе 120 мг не влияло на активность печеночного CYP3A4, что установлено по эритромициновую дыхательным тестом.

### Влияние других препаратов на фармакокинетику эторикоксиба

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

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

*Вориконазол и миконазол.* Одновременное применение перорального вориконазола или миконазола в виде орального геля для местного применения (мощные ингибиторы CYP3A4) с Эторикоксиб вызвало небольшое повышение экспозиции эторикоксиба, что, однако, не считалось клинически значимым согласно опубликованным данным.

*Рифампицин.* Одновременное назначение эторикоксиба и рифампицина (мощного индуктора ферментов CYP) приводило к снижению концентрации эторикоксиба в плазме крови на 65%. Это может сопровождаться повторным проявлением симптомов при одновременном применении с Эторикоксиб. Тогда как такие данные могут указывать на необходимость увеличения дозы, не рекомендуется применять эторикоксиб в дозах, превышающих указанные для каждого показания, поскольку не изучалось комбинированное применение рифампицина и эторикоксиба в таких дозах.

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

### **Особенности применения**

## *Влияние на желудочно-кишечный тракт*

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

С осторожностью следует назначать нестероидные противовоспалительные средства пациентам с повышенным риском осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта пациентам пожилого возраста, пациентам, которые применяют любой другой НПВП или ацетилсалициловую кислоту одновременно, или пациентам с желудочно-кишечными заболеваниями в анамнезе, а именно язвами и желудочно-кишечными кровотечениями в анамнезе.

Существует дополнительный риск развития побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (желудочно-кишечное язва или другие осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта) при одновременном применении эторикоксиба и ацетилсалициловой кислоты (даже в низких дозах). В ходе длительных клинических исследований не наблюдалось выраженной различия в безопасности по желудочно-кишечного тракта при применении селективного ингибитора ЦОГ-2 + ацетилсалициловая кислота и НПВП + ацетилсалициловая кислота.

## *Влияние на сердечно-сосудистую систему*

Клинические исследования показывают, что применение лекарственных средств класса селективных ингибиторов ЦОГ-2 может быть связано с риском возникновения тромботических осложнений (особенно инфаркта миокарда и инсульта) по сравнению с плацебо и некоторыми нестероидными противовоспалительными средствами. Поскольку риск сердечно-сосудистых осложнений возрастает при увеличении дозы и длительности применения эторикоксиба, препарат следует назначать в течение кратчайшего периода времени и в низких эффективных суточных дозах. Следует периодически просматривать потребность пациентов в симптоматическом облегчении боли и реакцию на лечение, особенно у пациентов с остеоартритом.

Пациентам с выраженными факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений (например артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, курение) назначать эторикоксиб следует только после тщательной оценки риска развития осложнения.

Селективные ингибиторы ЦОГ-2 не заменяют применения ацетилсалициловой кислоты для профилактики тромбоэмболических сердечно-сосудистых заболеваний, поскольку не оказывают антиагрегантного действия. Поэтому не

следует отменять антиагрегантными препаратами.

### *Влияние на почки*

Почечные простагландины могут играть компенсаторную роль в поддержании перфузии почек. Поэтому при состояниях, сопровождающихся ухудшением почечной перфузии, применение эторикоксиба может приводить к ослаблению образования простагландинов и, как следствие, почечного кровотока, тем самым ухудшая функцию почек. Высокий риск развития такой реакции существует у пациентов с уже имеющимся выраженным нарушением функции почек, некомпенсированной сердечной недостаточностью или циррозом. У таких пациентов следует контролировать функцию почек.

### *Задержка жидкости, отеки и артериальная гипертензия*

Как и при применении других препаратов, ингибирующих синтез простагландинов, задержка жидкости, отеки и артериальная гипертензия наблюдались у пациентов, которым применяли эторикоксиб. Все нестероидные противовоспалительные средства, включая эторикоксиб, могут приводить к развитию или рецидиву застойной сердечной недостаточности. Информацию о реакции в зависимости от дозы см. в разделе «Фармакодинамика». С осторожностью назначают пациентам с сердечной недостаточностью, нарушением функции левого желудочка или артериальной гипертензией в анамнезе, а также пациентам с отеками, которые возникли по любым другим причинам. При клинических признаках ухудшения состояния таких пациентов следует принять соответствующие меры, включая отмену эторикоксиба.

Эторикоксиб, особенно в высоких дозах, может приводить к более частой и более тяжелой артериальной гипертензии по сравнению с некоторыми другими нестероидными противовоспалительными средствами и селективными ингибиторами ЦОГ-2. Поэтому АД следует контролировать до начала лечения Эторикоксиб, и особое внимание следует уделить контролю за артериальным давлением во время лечения Эторикоксиб. Артериальное давление следует контролировать в течение 2 недель после начала лечения, а затем - периодически. Если артериальное давление существенно повышается, следует рассмотреть возможность альтернативного лечения.

### *Влияние на печень*

Повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и / или АсАТ (АСТ) (примерно в 3 или более раз по сравнению с верхней границей нормы) наблюдалось примерно у 1% пациентов, участвовавших в клинических исследованиях и применяли эторикоксиб в дозе 30, 60 и 90 мг в сутки в течение

периода до 1 года.

Следует наблюдать за состоянием всех пациентов с симптомами нарушения функции печени, а также пациентов с патологическими показателями функции печени. При признаках нарушения функции печени и при стойких патологических изменениях показателей функции печени (в 3 раза выше верхней границы нормы) эторикоксиб следует отменить.

### *Общие указания*

Если во время лечения у пациента наблюдается ухудшение функции любой из систем органов, указанных выше, следует принять соответствующие меры и рассмотреть вопрос об отмене эторикоксиба. Следует обеспечить соответствующее медицинское наблюдение при применении эторикоксиба пациентам пожилого возраста и пациентам с нарушением функции почек, печени или сердца.

С осторожностью следует начинать лечение Эторикоксиб пациентов с дегидратацией. Рекомендуются провести регидратацию до начала применения эторикоксиба.

О развитии серьезных кожных реакций, в некоторых случаях с летальным исходом, в том числе эксфолиативного дерматита, синдрома Стивенса - Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, очень редко сообщалось при применении НПВП и некоторых селективных ингибиторов ЦОГ-2 при постмаркетингового наблюдения (см. раздел «Побочные реакции»). Самый высокий риск развития таких реакций у пациентов - в начале терапии, а начало их проявлений в большинстве случаев - в течение первого месяца лечения. Серьезные реакции гиперчувствительности (например, анафилаксия и ангионевротический отек) наблюдались у пациентов, применяющих эторикоксиб. Некоторые селективные ингибиторы ЦОГ-2 повышают риск возникновения кожных реакций у пациентов с аллергической реакцией на любого препарата в анамнезе. Эторикоксиб следует отменить при первых проявлениях сыпи на коже, слизистых оболочек или других признаках гиперчувствительности.

При применении эторикоксиба могут маскироваться проявления лихорадки и другие признаки воспалительного процесса.

С осторожностью назначают одновременно эторикоксиб и варфарин или другие пероральные антикоагулянты.

Применение эторикоксиба, как и других препаратов, ингибирующих ЦОГ / синтез простагландинов, Не рекомендуется женщинам, планирующим беременность.

Лекарственное средство Аркоксиа®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, содержит лактозу. Пациенты с редкой наследственной непереносимостью галактозы, недостаточностью лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции не должны применять этот препарат.

Это лекарственное средство содержит менее 1 ммоль (23 мг) / дозу натрия, то есть практически свободный от натрия.

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Пациенты, у которых при применении эторикоксиба возникает головокружение, вертиго или сонливость, не должны управлять автотранспортом и работать с механизмами.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

#### *Беременность*

Нет клинических данных о применении эторикоксиба в период беременности. Исследования на животных репродуктивной токсичности. Потенциальный риск для беременных неизвестен. Применение эторикоксиба в течение последнего триместра беременности, как и других препаратов, ингибирующих синтез простагландинов, может приводить к отсутствию сокращений матки и преждевременного закрытия артериального протока. Применение эторикоксиба противопоказано в период беременности. Если женщина забеременела во время лечения, эторикоксиб следует отменить.

#### *Период кормления грудью*

Неизвестно, проникает эторикоксиб в грудное молоко. У крыс эторикоксиб выводится с молоком. Женщины, которые применяют эторикоксиб, не должны кормить грудью.

#### *Фертильность*

Применение эторикоксиба, как и других препаратов, ингибирующих ЦОГ-2, Не рекомендуется женщинам, планирующим беременность.

### **Способ применения и дозы**

Лекарственное средство Аркоксиа® применяют перорально. Препарат можно принимать независимо от приема пищи. Начало эффекта препарата наступает быстрее при приеме перед едой. Это нужно учитывать при необходимости

быстрого ослабления симптомов.

Поскольку риск возникновения нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы при применении эторикоксиба возрастает при повышении дозы и продолжительности экспозиции, следует проводить короткие курсы лечения при применении самых эффективных суточных доз. Следует периодически переоценивать потребность в облегчении симптомов и ответ на лечение, особенно у пациентов с остеоартритом.

### *Остеоартрит*

Рекомендуемая доза составляет 30 мг 1 раз в сутки. У некоторых пациентов при недостаточном ослаблении симптомов повышение дозы до 60 мг 1 раз в сутки может повысить эффективность. При отсутствии улучшения эффекта следует рассмотреть вопрос о других возможных методах лечения.

### *Ревматоидный артрит*

Рекомендуемая доза составляет 60 мг 1 раз в сутки. У некоторых пациентов при недостаточном ослаблении симптомов повышение дозы до 90 мг 1 раз в сутки может улучшать терапевтический эффект. При достижении клинической стабилизации пациента, целесообразно снизить дозу до 60 мг 1 раз в сутки. При отсутствии улучшения эффекта следует рассмотреть вопрос о других возможных методах лечения.

### *Анкилозирующий спондилит*

Рекомендуемая доза составляет 60 мг 1 раз в сутки. У некоторых пациентов при недостаточном ослаблении симптомов повышение дозы до 90 мг 1 раз в сутки может улучшать терапевтический эффект. При достижении клинической стабилизации пациента, целесообразно снизить дозу до 60 мг 1 раз в сутки. При отсутствии улучшения эффекта следует рассмотреть вопрос о других возможных методах лечения.

### *Острая боль*

В случае появления острой боли эторикоксиб применяют только в острый симптоматический период.

### *Острый подагрический артрит*

Рекомендуемая доза составляет 120 мг 1 раз в сутки. Во время клинических исследований острого подагрического артрита эторикоксиб применяли в течение 8 дней.

Послеоперационная боль, связанный со стоматологическим оперативным вмешательством. Рекомендуемая доза - 90 мг 1 раз в сутки в течение максимум 3 дней. Для некоторых пациентов может потребоваться дополнительное послеоперационное обезболивание.

Дозы, превышающие рекомендованные для каждого показания, не имеют дополнительной эффективности или не изучали. Поэтому:

- Доза при остеоартрите не должна превышать 60 мг в сутки
- Доза при ревматоидном артрите и анкилозирующем спондилите не должна превышать 90 мг в сутки
- Доза при острой подагре не должна превышать 120 мг в сутки в течение максимального периода лечения 8 дней
- Доза при острой боли после стоматологического оперативного вмешательства не должна превышать 90 мг в сутки в течение максимального 3-дневного периода.

#### *Пациенты пожилого возраста*

Нет необходимости в коррекции дозы для пациентов пожилого возраста. Как и в случае применения других препаратов, препарат следует назначать с осторожностью пациентам пожилого возраста.

#### *Нарушение функции печени*

Независимо от показаний пациентам с нарушением функции печени легкой степени (5-6 баллов по шкале Чайлд - Пью) не следует превышать дозу 60 мг 1 раз в сутки. Пациентам с нарушением функции печени средней степени тяжести (7-9 баллов по шкале Чайлд - Пью) независимо от показаний не следует превышать дозу 30 мг 1 раз в сутки.

Клинический опыт применения ограничен, особенно в отношении пациентов с нарушением функции печени умеренной степени, поэтому препарат следует назначать с осторожностью. Отсутствует клинический опыт применения препарата пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени ( $\geq 10$  баллов по шкале Чайлд - Пью) поэтому препарат противопоказан таким пациентам.

#### *Нарушение функции почек*

Корректировка дозы не требуется пациентам с клиренсом креатинина  $\geq 30$  мл / мин. Применение эторикоксиба пациентам с клиренсом креатинина  $< 30$  мл / мин противопоказано.

#### **Дети**

Эторикоксиб противопоказан детям до 16 лет.

## **Передозировка**

В ходе клинических исследований применения разовой дозы эторикоксиба до 500 мг или многократный прием до 150 мг в сутки в течение 21 дня не совершали существенных токсических эффектов. Сообщалось о острой передозировке Эторикоксиб, хотя в большинстве случаев о побочных реакциях не сообщалось. Побочные реакции, которые наблюдались чаще, соответствовали профилю безопасности эторикоксиба (например, реакции со стороны желудочно-кишечного тракта, со стороны сердца и почек).

В случае передозировки целесообразно принять обычных поддерживающих мероприятий, например удаление неабсорбированного препарата из желудочно-кишечного тракта, ведение клинического наблюдения, в случае необходимости - проведение поддерживающего лечения.

Эторикоксиб не выводится при гемодиализе; неизвестно, выводится препарат при проведении перитонеального диализа.

## **Побочные реакции**

Безопасность применения эторикоксиба оценивалась в ходе клинических исследований с участием 9295 пациентов, включая 6757 пациентов с остеоартритом, ревматоидным артритом, хронической болью в нижней части спины или анкилозирующим спондилитом (примерно 600 пациентов с остеоартритом или ревматоидным артритом получали лечение в течение 1 года или дольше).

Во время клинических исследований профиль нежелательных явлений был одинаковым у пациентов с остеоартритом или ревматоидным артритом, получавших эторикоксиб в течение 1 года или дольше.

В ходе клинического исследования с участием пациентов с острым подагрического артрита эторикоксиб назначали в дозе 120 мг 1 раз в сутки в течение 8 дней. Профиль нежелательных явлений в этом исследовании был в целом таким же, как в исследованиях с участием пациентов с остеоартритом, ревматоидным артритом и хронической болью в нижней части спины.

В программе оценки безопасности для сердечно-сосудистой системы по данным трех контролируемых исследований с активным препаратом сравнения 17412 пациентов с остеоартритом или ревматоидным артритом получали эторикоксиб (в дозах 60 мг или 90 мг) в среднем в течение примерно 18 месяцев. Данные о

безопасности и более подробная информация об этой программе представлены в разделе «Фармакодинамика».

В ходе клинических исследований с участием пациентов с острым послеоперационным болью после стоматологических, боль-гинекологических хирургических вмешательств, включая 1222 пациенты, которые применяли эторикоксиб (в дозах 90 мг или 120 мг), профиль нежелательных явлений был в целом таким же, как в исследованиях по участию пациентов с остеоартритом, ревматоидным артритом и хронической болью в нижней части спины.

О нижеприведенные побочные реакции сообщалось с большей частотой при применении плацебо, в ходе клинических исследований с участием пациентов с остеоартритом, ревматоидным артритом, хронической болью в нижней части спины или анкилозирующим спондилитом, получавших эторикоксиб в дозе 30 мг, 60 мг или 90 мг в течение 12 недель (исследование по программе MEDAL, краткосрочные исследования по острой боли и постмаркетинговый опыт).

Таблица 2

| Системы органов                          | побочные реакции                                                                                    | Категория частоты * |
|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| Инфекции и инвазии                       | альвеолярный остит                                                                                  | часто               |
|                                          | гастроэнтерит, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевых путей                           | нечасто             |
| Со стороны крови и лимфатической системы | анемия (преимущественно в результате желудочно-кишечного кровотечения), лейкопения, тромбоцитопения | нечасто             |
| Со стороны иммунной системы              | гиперчувствительность $\pm$ $\beta$                                                                 | нечасто             |

|                                                                                           |                                                                           |         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|---------|
| ангионевротический отек,<br>анафилактические / анафилактоидные реакции, в том числе шок ‡ | редко                                                                     |         |
| Расстройства метаболизма и питания                                                        | отеки / задержка жидкости                                                 | часто   |
|                                                                                           | снижение или усиление аппетита, увеличение массы тела                     | нечасто |
| Психические нарушения                                                                     | тревожность, депрессия, ухудшение умственной деятельности, галлюцинации ‡ | нечасто |
|                                                                                           | спутанность сознания ‡, беспокойство ‡                                    | рідко   |
| Со стороны нервной системы                                                                | головокружение, головная боль                                             | часто   |
|                                                                                           | дисгевзия, бессонница, парестезии / гипестезия, сонливость                | нечасто |
| Со стороны органов зрения                                                                 | нечеткость зрения, конъюнктивит                                           | нечасто |
| Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата                                        | шум в ушах, головокружение                                                | нечасто |
| Со стороны сердца                                                                         | сердцебиение, аритмия ‡                                                   | часто   |

|                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                   |             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| фибрилляция<br>предсердий,<br>тахикардия ‡,<br>застойная сердечная<br>недостаточность,<br>неспецифические<br>изменения на ЭКГ,<br>стенокардия ‡,<br>инфаркт миокарда§ | нечасто                                                                                                                                                                           |             |
| Со стороны<br>сосудистой системы                                                                                                                                      | гипертензия                                                                                                                                                                       | часто       |
|                                                                                                                                                                       | приливы крови,<br>нарушения мозгового<br>кровообигу§,<br>транзиторная<br>ишемическая атака,<br>гипертонический криз ‡,<br>васкулит ‡                                              | нечасто     |
| Со стороны органов<br>дыхательной<br>системы, грудной<br>клетки и<br>средостения                                                                                      | бронхоспазм ‡                                                                                                                                                                     | часто       |
|                                                                                                                                                                       | кашель, одышка, носовое<br>кровотечение                                                                                                                                           | нечасто     |
| Со стороны<br>желудочно-<br>кишечного тракта                                                                                                                          | боль в животе                                                                                                                                                                     | очень часто |
|                                                                                                                                                                       | запор, метеоризм,<br>гастрит, изжога /<br>кислотный рефлюкс,<br>диарея, диспепсия /<br>дискомфорт в области<br>эпигастрия, тошнота,<br>рвота, эзофагит, язвы в<br>ротовой полости | часто       |

|                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                      |         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| вздутие живота,<br>изменение характера<br>перистальтики<br>кишечника, сухость<br>во рту,<br>гастродуоденальной<br>язвы, пептические<br>язвы, в том числе<br>перфорация и<br>кровотечение ЖКТ,<br>синдром<br>раздраженного<br>кишечника,<br>панкреатит ‡ | нечасто                                                                                                              |         |
| Со стороны<br>пищеварительной<br>системы                                                                                                                                                                                                                | повышение АЛТ,<br>повышение АСТ                                                                                      | часто   |
|                                                                                                                                                                                                                                                         | гепатит‡                                                                                                             | редко   |
|                                                                                                                                                                                                                                                         | печеночная<br>недостаточность ‡,<br>желтуха ‡                                                                        | редко   |
| Со стороны кожи и<br>подкожной<br>клетчатки                                                                                                                                                                                                             | экхимозы                                                                                                             | часто   |
|                                                                                                                                                                                                                                                         | отек лица, зуд, сыпь,<br>эритема ‡, крапивница ‡                                                                     | нечасто |
|                                                                                                                                                                                                                                                         | синдром Стивенса -<br>Джонсона ‡, токсический<br>эпидермальный<br>некролиз ‡, стойка<br>медикаментозная<br>эритема ‡ | редко † |
| Со стороны опорно-<br>двигательной<br>системы и<br>соединительной<br>ткани                                                                                                                                                                              | спазмы / судороги мышц,<br>скелетно-мышечная боль<br>/ скованность                                                   | нечасто |

|                                                                          |                                                                                                                                   |         |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| Со стороны почек и мочевыделительной системы                             | протеинурия, повышение уровня креатинина в сыворотке крови, почечная недостаточность / дисфункция ‡ (см. "Меры предосторожности") | нечасто |
| Нарушение общего состояния и нарушения, связанные со способом применения | астения / усталость, гриппоподобные симптомы                                                                                      | часто   |
|                                                                          | біль у грудній клітці                                                                                                             | нечасто |
| Лабораторные исследования                                                | повышение уровня азота мочевины крови, повышение уровня КФК, гиперкалиемия, повышение уровня мочевой кислоты                      | нечасто |
|                                                                          | снижение уровня натрия в крови                                                                                                    | рідко   |

\* Категория частоты определяется для каждого срока побочного явления с частотой в базе данных клинических исследований: очень часто ( $\geq 1 / 10$ ); часто

( $\geq 1 / 100$ ,  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1 / 1000$ ,  $< 1/100$ ); редко ( $\geq 1 / 10000$ ,  $< 1/1000$ ); очень редко ( $< 1/10000$ ).

‡ побочная реакция идентифицирована в ходе постмаркетингового наблюдения. Частота определялась по максимальной частотой в клинических исследованиях (данные собраны по утвержденным показаниям и дозами).

† Категория частоты "редко" определялась в соответствии с Guideline on summary of product characteristics (SmPC) (2-й пересмотр, сентябрь 2009) на основании рассчитанной верхней границы 95% доверительного интервала для 0 явлений с учетом количества участников, принимавших препарат Аркоксиа® , в анализе данных III фазы, объединенных по дозе и показаниям (n = 15470).

§ Гиперчувствительность включает понятия: аллергия, лекарственная аллергия, лекарственная гиперчувствительность, гиперчувствительность, гиперчувствительность неуточненная, реакция гиперчувствительности и неуточненная аллергия.

§ По результатам анализа длительных, контролируемых с помощью плацебо и активного препарата сравнения клинических исследований, селективные ингибиторы ЦОГ-2 были связаны с увеличением риска возникновения серьезных артериальных тромботических событий, включая инфаркт миокарда и инсульт. Основываясь на имеющихся данных, маловероятно, что увеличение абсолютного риска возникновения таких явлений превысит 1% в год (нечасто).

При применении НПВП сообщалось о таких серьезных побочных реакциях: нефротоксичность, включая интерстициальный нефрит и нефротический синдром, поэтому нельзя исключать их возникновения при применении эторикоксиба.

#### *Отчет о подозреваемых побочные реакции*

Важно отчитываться о подозреваемых побочные реакции после регистрации лекарственного средства. Это позволяет и в дальнейшем контролировать соотношение польза / риск при применении лекарственного средства.

Квалифицированных работников в области здравоохранения просят сообщать обо всех подозреваемых побочные реакции.

#### **Срок годности**

3 года. Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

#### **Условия хранения**

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 30 ° С в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

По 7 таблеток в блистере. 1 блистера в картонной коробке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды.

### **Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Ваардервег 39, 2031 БН Харлем, Нидерланды

### **Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).