

## АРКОКСИА® (ARCOXIA®)

ETORICOXIB

зарегистрировано

MERCK SHARP &amp; DOHME B.V. (Нидерланды)

произведено

MERCK SHARP &amp; DOHME B.V. (Нидерланды)

или FROSST IBERICA S.A. (Испания)

выпускающий контроль качества

MERCK SHARP &amp; DOHME B.V. (Нидерланды)

**ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА**

**Таблетки, покрытые пленочной оболочкой** голубовато-зеленого цвета, двояковыпуклые, яблоковидной формы, с тиснением "АСХ 30" на одной стороне и с тиснением "101" на другой стороне; вид таблетки на поперечном разрезе: от белого до бледно-желтого или от белого до кремового цвета.

**1 таб.**

эторикоксиб ..... 30 мг

**Вспомогательные вещества:** кальция гидрофосфат – 30 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 37 мг, кроскармеллоза натрия – 2 мг, магния стеарат – 1 мг.

**Состав пленочной оболочки:** опадрай II сине-зеленый 39К11526 (лактозы моногидрат 35%, гипромеллоза 33%, титана диоксид 21.19%, триацетин 8%, алюминиевый лак на основе красителя индигокармина (E132) 2.41%, краситель железа оксид желтый (E172) 0.4%) – 4 мг, воск карнаубский – 0.01 мг.

2 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

2 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

2 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

4 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

4 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

4 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

7 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

7 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

7 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

14 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

14 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

**Таблетки, покрытые пленочной оболочкой** зеленого цвета, двояковыпуклые, яблоковидной формы, с тиснением "ARCOXIA 60" на одной стороне и с тиснением "200" на другой стороне.

**1 таб.**

эторикоксиб ..... 60 мг

**Вспомогательные вещества:** кальция гидрофосфат – 60 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 74 мг, кроскармеллоза натрия – 4 мг, магния стеарат – 2 мг.

**Состав пленочной оболочки:** опадрай II зеленый 39К11520 (лактозы моногидрат 35%, гипромеллоза 33%, титана диоксид 16.6%, триацетин 8%, алюминиевый лак на основе красителя индигокармина (E132) 5.4%, краситель железа оксид желтый (E172) 1.9%) – 8 мг, воск карнаубский – 0.02 мг.

2 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

2 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

2 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

4 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

4 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

4 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

7 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

7 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

7 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

14 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

14 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

**Таблетки, покрытые пленочной оболочкой** белого цвета, двояковыпуклые, яблоковидной формы, с тиснением "ARCOXIA 90" на одной стороне и с тиснением "202" на другой стороне.

**1 таб.**

эторикоксиб ..... 90 мг

**Вспомогательные вещества:** кальция гидрофосфат – 90 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 111 мг, кроскармеллоза натрия – 6 мг, магния стеарат – 3 мг.

**Состав пленочной оболочки:** опадрай II белый 39К18305 (лактозы моногидрат 35%, гипромеллоза 33%, титана диоксид 24%, триацетин 8%) – 12 мг, воск карнаубский – 0.03 мг.

2 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.  
 2 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.  
 2 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.  
 4 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.  
 4 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.  
 4 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.  
 7 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.  
 7 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.  
 7 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.  
 14 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.  
 14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.  
 14 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

**Таблетки, покрытые пленочной оболочкой** светло-зеленого цвета, двояковыпуклые, яблоковидной формы, с тиснением "ARCOXIA 120" на одной стороне и с тиснением "204" на другой стороне.

**1 таб.**

эторикокиб ..... 120 мг

*Вспомогательные вещества:* кальция гидрофосфат – 120 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 148 мг, кроскармеллоза натрия – 8 мг, магния стеарат – 4 мг.

*Состав пленочной оболочки:* опадрай II зеленый 39K11529 (лактозы моногидрат 35%, гипромеллоза 33%, титана диоксид 21.6%, триацетин 8%, алюминиевый лак на основе красителя индигокармина (E132) 1.6%, краситель железа оксид желтый (E172) 0.9%) – 16 мг, воск карнаубский – 0.04 мг.

2 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.  
 2 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.  
 2 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.  
 4 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.  
 4 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.  
 4 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.  
 7 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.  
 7 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.  
 7 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.  
 14 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.  
 14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.  
 14 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

#### **Номер и дата регистрации:**

ЛП-001020 от 18.10.11  
 ЛСР-009511/08 от 28.11.08  
 ЛСР-009511/08 от 28.11.08  
 ЛСР-009511/08 от 28.11.08

**Код АТХ:** M01AH05

#### **Клинико-фармакологическая группа:**

НПВС. Высокоselectивный ингибитор ЦОГ-2

#### **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ**

Эторикокиб при пероральном приеме в терапевтических концентрациях является селективным ингибитором циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2). В клинических фармакологических исследованиях эторикокиб дозозависимо ингибировал ЦОГ-2, не оказывая влияния на ЦОГ-1 при применении суточной дозы до 150 мг. Препарат не ингибирует синтез простагландинов в слизистой оболочке желудка и не влияет на функцию тромбоцитов.

Циклооксигеназа отвечает за образование простагландинов. Выделены две изоформы циклооксигеназы – ЦОГ-1 и ЦОГ-2. ЦОГ-2 представляет собой изофермент, который индуцируется под действием различных провоспалительных медиаторов и рассматривается как основной фермент, отвечающий за синтез простагландинных медиаторов боли, воспаления и лихорадки. ЦОГ-2 участвует в процессах овуляции, имплантации и закрытия артериального протока, регуляции функции почек и ЦНС (индукция лихорадки, ощущение боли, когнитивная функция), а также может играть определенную роль в процессе заживления язв. ЦОГ-2 была обнаружена в тканях, окружающих язвы желудка у человека, но ее значение для заживления язвы не установлено.

#### **Эффективность**

У пациентов с остеоартрозом (ОА) эторикокиб при применении в дозе 60 мг 1 раз/сут обеспечивал достоверное уменьшение боли и улучшение оценки своего состояния пациентами. Эти благоприятные эффекты наблюдались уже на второй день лечения и сохранялись в течение 52 недель. Исследования эторикокиба при применении в дозе 30 мг 1 раз/сут (с использованием сходных методов оценки) продемонстрировали эффективность по сравнению с плацебо в течение периода лечения продолжительностью 12 недель. В исследовании, проводимом с целью определения оптимальной дозы, эторикокиб при применении в дозе 60 мг продемонстрировал достоверно более

выраженное улучшение, чем в дозе 30 мг, для всех трех первичных конечных точек через 6 недель лечения. Доза 30 мг не изучалась при остеоартрозе суставов кистей рук.

У пациентов с ревматоидным артритом (РА) эторикокиб при применении в дозе 90 мг 1 раз/сут обеспечивал достоверное уменьшение боли и воспаления и улучшение подвижности. Эти благоприятные эффекты сохранялись в течение периода лечения продолжительностью 12 недель.

У пациентов с острым подагрическим артритом эторикокиб при применении в дозе 120 мг 1 раз/сут в течение всего периода лечения продолжительностью 8 дней уменьшал умеренную и сильную боль в суставах и воспаление. Эффективность была сравнима с эффективностью индометацина при применении его в дозе 50 мг 3 раза/сут. Уменьшение боли отмечалось уже через 4 ч после начала лечения.

У пациентов с анкилозирующим спондилитом эторикокиб при применении в дозе 90 мг 1 раз/сут обеспечивал достоверное уменьшение боли в спине, воспаления, ригидности, а также улучшение функций. Клиническая эффективность эторикокиба наблюдалась уже на второй день лечения и сохранялась в течение всего периода лечения продолжительностью 52 недели.

В клиническом исследовании по изучению боли после стоматологических операций эторикокиб в дозе 90 мг назначали 1 раз/сут в течение 3 дней. В подгруппе пациентов с умеренной болью (при исходной оценке) эторикокиб при применении в дозе 90 мг оказывал такой же обезболивающий эффект, как и ибупрофен в дозе 600 мг (16.11 в сравнении с 16.39;  $P=0.722$ ), и превосходил по эффективности комбинацию парацетамол/кодеин в дозе 600 мг/60 мг (11,  $P<0.001$ ) и плацебо (6.84,  $P<0.001$ ) согласно общей оценке уменьшения боли в течение первых 6 ч (TOPAR6). Доля пациентов, которым потребовались обезболивающие препараты быстрого действия в течение первых 24 ч после приема исследуемых препаратов, составила 40.8% при применении эторикокиба в дозе 90 мг, 25.5% при применении ибупрофена в дозе 600 мг каждые 6 ч и 46.7% при применении комбинации парацетамол/кодеин в дозе 600 мг/60 мг каждые 6 ч по сравнению с 76.2% в группе плацебо. В этом исследовании медиана начала действия (ощутимое уменьшение боли) при применении эторикокиба в дозе 90 мг составила 28 мин после приема препарата.

### **Безопасность**

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

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

Исследование MEDAL представляло собой исследование, длительность которого определялась достижением конечных точек (СС явлений), включавшее 17804 пациента с ОА и 5700 пациентов с РА, получавших эторикокиб в дозе 60 мг (ОА) или 90 мг (ОА и РА) или диклофенак в дозе 150 мг/сут в среднем в течение 20.3 месяца (максимум 42.3 месяца, медиана 21.3 месяца). В этом исследовании регистрировали только серьезные нежелательные явления и случаи выбывания из исследования вследствие любых нежелательных явлений.

В исследованиях EDGE и EDGE II сравнивали желудочно-кишечную переносимость эторикокиба и диклофенака. Исследование EDGE включало 7111 пациентов с ОА, получавших эторикокиб в дозе 90 мг/сут (в 1.5 раза больше дозы, рекомендуемой при ОА) или диклофенак в дозе 150 мг/сут в среднем в течение 9.1 месяца (максимум 16.6 месяца, медиана 11.4 месяца). Исследование EDGE II включало 4086 пациентов с РА, получавших эторикокиб в дозе 90 мг/сут или диклофенак в дозе 150 мг/сут в среднем в течение 19.2 месяцев (максимум 33.1 месяца, медиана 24 месяца).

В объединенной Программе MEDAL 34 701 пациент с ОА или РА получали лечение в среднем в течение 17.9 месяца (максимум 42.3 месяца, медиана 16.3 месяца), около 12 800 пациентов получали лечение в течение более 24 месяцев. У включенных в Программу MEDAL пациентов при исходной оценке был зарегистрирован широкий спектр СС и желудочно-кишечных факторов риска. Были исключены пациенты с недавно перенесенным инфарктом миокарда, а также с аортокоронарным шунтированием или чрескожным коронарным вмешательством в течение 6 месяцев перед включением в исследование. В исследованиях разрешалось применять гастропротекторы и низкие дозы аспирина.

### *Общая безопасность*

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

### *Результаты оценки безопасности в отношении сердечно-сосудистой системы*

Частота подтвержденных серьезных тромботических СС нежелательных явлений (включавших сердечные, цереброваскулярные и периферические сосудистые явления) была сопоставимой между группами, получавшими эторикокиб или диклофенак (данные приведены в таблице ниже). По частоте тромботических явлений не было выявлено статистически значимых различий между эторикокибом и диклофенаком во всех проанализированных подгруппах, включая категории пациентов в диапазоне исходного СС риска. Относительный риск для подтверж-

денных серьезных тромботических СС нежелательных явлений был сходным для эторикоксиба (при приеме в дозе 60 мг или 90 мг) и диклофенака (при приеме в дозе 150 мг).

	Эторикоксиб(N=16 819)25 836	Диклофенак(N=16 483)24 766	Сравнение между видами
	пациенто-лет	пациенто-лет	лечения
	Частота <sup>1</sup> (95% ДИ)	Частота <sup>1</sup> (95% ДИ)	Относительный риск (95% ДИ)
<i>Подтвержденные тромботические СС серьезные нежелательные явления</i>			
При выполнении требований протокола	1.24 (1.11, 1.38)	1.30 (1.17, 1.45)	0.95 (0.81, 1.11)
В зависимости от назначенного лечения	1.25 (1.14, 1.36)	1.19 (1.08, 1.30)	1.05 (0.93, 1.19)
<i>Подтвержденные сердечные явления</i>			
При выполнении требований протокола	0.71 (0.61, 0.82)	0.78 (0.68, 0.90)	0.90 (0.74, 1.10)
В зависимости от назначенного лечения	0.69 (0.61, 0.78)	0.70 (0.62, 0.79)	0.99 (0.84, 1.17)
<i>Подтвержденные цереброваскулярные явления</i>			
При выполнении требований протокола	0.34 (0.28, 0.42)	0.32 (0.25, 0.40)	1.08 (0.80, 1.46)
В зависимости от назначенного лечения	0.33 (0.28, 0.39)	0.29 (0.24, 0.35)	1.12 (0.87, 1.44)
<i>Подтвержденные периферические сосудистые явления</i>			
При выполнении требований протокола	0.20 (0.15, 0.27)	0.22 (0.17, 0.29)	0.92 (0.63, 1.35)
В зависимости от назначенного лечения	0.24 (0.20, 0.30)	0.23 (0.18, 0.28)	1.08 (0.81, 1.44)

<sup>1</sup> Количество явлений на 100 пациенто-лет; ДИ=доверительный интервал; N=общее количество пациентов, включенных в популяцию пациентов, выполнивших требования протокола.

При выполнении требований протокола – все явления, развившиеся на фоне исследуемой терапии или в течение 14 дней с момента ее прекращения (исключены пациенты, которые получили <75% исследуемого препарата, и пациенты, принимавшие не включенные в исследование НПВП >10% времени).

В зависимости от назначенного лечения – все подтвержденные явления, развившиеся до окончания исследования (включены пациенты, которые могли подвергаться не включенным в исследование вмешательствам после прекращения приема исследуемого препарата). Общее количество рандомизированных пациентов: n=17 412 для эторикоксиба и n=17 289 для диклофенака.

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

#### *Кардиоренальные явления*

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

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

В отдельных исследованиях Программы MEDAL абсолютная частота выбывания из исследования в любой группе лечения для эторикоксиба (60 мг или 90 мг) составляла до 2.6% в связи с артериальной гипертензией, до 1.9% в связи с отеками и до 1.1% в связи с хронической сердечной недостаточностью. У пациентов, принимавших эторикоксиб в дозе 90 мг, частота выбывания из исследования была выше, чем у пациентов, принимавших эторикоксиб в дозе 60 мг.

*Результаты оценки желудочно-кишечной переносимости в Программе MEDAL*

В каждом из трех исследований, входящих в Программу MEDAL, частота выбывания из исследования для любого клинического нежелательного явления со стороны ЖКТ (например, диспепсия, боль в животе, язвы) была

достоверно ниже для эторикоксиба в сравнении с диклофенаком. Частота выбывания из исследования вследствие нежелательных клинических явлений со стороны ЖКТ на 100 пациенто-лет за весь период исследования была следующей: 3.23 для эторикоксиба и 4.96 для диклофенака в исследовании MEDAL; 9.12 для эторикоксиба и 12.28 для диклофенака в исследовании EDGE; и 3.71 для эторикоксиба и 4.81 для диклофенака в исследовании EDGE II.

#### *Результаты оценки безопасности в отношении ЖКТ в Программе MEDAL*

В целом нежелательные явления со стороны верхних отделов ЖКТ были определены как перфорации, язвы и кровотечения. Осложненные нежелательные явления со стороны верхних отделов ЖКТ включали перфорацию, непроходимость и осложненное кровотечение; неосложненные нежелательные явления со стороны верхних отделов ЖКТ включали неосложненные кровотечения и неосложненные язвы. Общая частота нежелательных явлений со стороны верхних отделов ЖКТ была достоверно ниже для эторикоксиба в сравнении с диклофенаком. Достоверных различий между эторикоксибом и диклофенаком по частоте осложненных явлений обнаружено не было. Для геморрагических нежелательных явлений со стороны верхних отделов ЖКТ (осложненных и неосложненных в совокупности) не было обнаружено достоверных различий между эторикоксибом и диклофенаком. Преимущество эторикоксиба в отношении верхних отделов ЖКТ по сравнению с диклофенаком у пациентов, одновременно принимающих аспирин в низких дозах (около 33% пациентов), не было статистически значимым.

Частота подтвержденных осложненных и неосложненных клинических нежелательных явлений со стороны верхних отделов ЖКТ на 100 пациенто-лет (перфорации, язвы и кровотечения) составила 0.67 (95% ДИ 0.57, 0.77) для эторикоксиба и 0.97 (95% ДИ 0.85, 1.10) для диклофенака, на основании чего относительный риск составил 0.69 (95% ДИ 0.57, 0.83).

Была изучена частота подтвержденных нежелательных явлений со стороны верхних отделов ЖКТ у пожилых пациентов; максимальное снижение частоты наблюдалось у пациентов в возрасте  $\geq 75$  лет – 1.35 (95% ДИ 0.94, 1.87) в сравнении с 2.78 (95% ДИ 2.14, 3.56) явлений на 100 пациенто-лет для эторикоксиба и диклофенака соответственно. Частота подтвержденных нежелательных явлений со стороны нижних отделов ЖКТ (перфорация тонкого или толстого кишечника, непроходимость или кровотечение) достоверно не различалась между группами, получавшими эторикоксиб и диклофенак.

#### *Результаты оценки безопасности в отношении печени в Программе MEDAL*

Эторикоксиб характеризовался статистически достоверно более низкой частотой выбывания из исследования вследствие нежелательных явлений со стороны печени по сравнению с диклофенаком. В объединенной Программе MEDAL 0.3% пациентов, получавших эторикоксиб, и 2.7% пациентов, получавших диклофенак, выбыли из исследования вследствие нежелательных явлений со стороны печени. Частота нежелательных явлений на 100 пациенто-лет составила 0.22 для эторикоксиба и 1.84 для диклофенака ( $p < 0.001$  для эторикоксиба в сравнении с диклофенаком). Большинство нежелательных явлений со стороны печени в Программе MEDAL были несерьезными.

#### *Дополнительные данные по безопасности, связанные с тромботическими СС явлениями*

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

#### *Дополнительные данные по безопасности в отношении ЖКТ*

В двух двойных слепых эндоскопических исследованиях продолжительностью 12 недель кумулятивная частота развития гастродуоденальных язв была значительно ниже у пациентов, получавших эторикоксиб в дозе 120 мг 1 раз/сут, чем у пациентов, получавших напроксен в дозе 500 мг 2 раза/сут или ибупрофен в дозе 800 мг 3 раза/сут. Частота развития язв при назначении эторикоксиба была выше по сравнению с плацебо.

#### *Исследование функции почек у пожилых пациентов*

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании в параллельных группах оценивали воздействие 15-дневной терапии эторикоксибом (90 мг), целекоксибом (200 мг 2 раза/сут), напроксеном (500 мг 2 раза/сут) и плацебо на выведение натрия почками, АД и другие показатели функции почек у пациентов в возрасте от 60 до 85 лет, получавших рацион с содержанием натрия 200 экв/сут. Эторикоксиб, целекоксиб и напроксен через 2 недели лечения оказывали сходное влияние на выведение натрия почками. Все активные препараты сравнения приводили к увеличению систолического АД относительно плацебо, однако терапия эторикоксибом приводила к статистически значимому увеличению систолического АД на 14-й день по сравнению с целекоксибом и напроксеном (среднее изменение для систолического АД по сравнению с исходным значением: эторикоксиб – 7.7 мм рт.ст., целекоксиб – 2.4 мм рт.ст., напроксен – 3.6 мм рт.ст.).

## **ФАРМАКОКИНЕТИКА**

### *Всасывание*

После приема внутрь быстро абсорбируется из ЖКТ. Абсолютная биодоступность при приеме внутрь составляет около 100%. После приема препарата взрослыми натощак в дозе 120 мг 1 раз/сут  $C_{max}$  составляет 3.6 мкг/мл,

время достижения  $C_{\max}$  – 1 ч после приема. Средняя геометрическая  $AUC_{0-24ч}$  – 37.8 мкг×ч/мл. Фармакокинетика эторикоксиба в пределах терапевтических доз носит линейный характер.

При приеме эторикоксиба в дозе 120 мг во время еды (еда с высоким содержанием жиров) не наблюдалось клинически значимого влияния на степень абсорбции. Скорость абсорбции изменялась, что приводило к снижению  $C_{\max}$  на 36% и увеличению  $T_{C_{\max}}$  на 2 ч. Данные результаты не считаются клинически значимыми. В клинических исследованиях эторикоксиб применялся независимо от приема пищи.

#### *Распределение*

Эторикоксиб приблизительно на 92% связывается с белками плазмы крови у человека при концентрациях 0/05-5 мкг/мл. Объем распределения ( $V_{dss}$ ) в равновесном состоянии составляет около 120 л.  $C_{ss}$  достигается при ежедневном приеме 120 мг эторикоксиба через 7 сут с коэффициентом кумуляции около 2. Эторикоксиб проникает через плацентарный барьер и гематоэнцефалический барьер.

#### *Метаболизм*

Эторикоксиб интенсивно метаболизируется. Менее 1% эторикоксиба выводится почками в неизменном виде. Основной путь метаболизма – образование 6'-гидроксиметилэторикоксиба, катализируемое ферментами системы цитохромов. CYP3A4 способствует метаболизму эторикоксиба *in vivo*. Исследования *in vitro* указывают, что изоферменты CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 и CYP2C19 также могут катализировать основной путь метаболизма, но их количественное воздействие *in vivo* не изучалось. У человека обнаружено 5 метаболитов эторикоксиба. Основным метаболитом является 6'-карбоксиацетилэторикоксиб, образующийся при дополнительном окислении 6'-гидроксиметилэторикоксиба. Эти основные метаболиты не обладают заметной активностью, либо являются слабыми ингибиторами ЦОГ-2. Ни один из этих метаболитов не ингибирует ЦОГ-1.

#### *Выведение*

При однократном в/в введении здоровым добровольцам меченого радиоактивного эторикоксиба в дозе 25 мг 70% эторикоксиба выводилось через почки, 20% – через кишечник, преимущественно в виде метаболитов. Менее 2% обнаруживалось в неизменном виде. Выведение эторикоксиба происходит в основном путем метаболизма с последующим выведением через почки.

$T_{1/2}$  около 22 ч. Плазменный клиренс после в/в введения 25 мг составляет приблизительно 50 мл/мин.

#### *Фармакокинетика у особых групп пациентов*

Фармакокинетика у пациентов пожилого возраста (65 лет и старше) сопоставима с фармакокинетикой у молодых. Фармакокинетика эторикоксиба сходна у мужчин и женщин.

У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени тяжести (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью) прием эторикоксиба в дозе 60 мг 1 раз/сут сопровождался увеличением показателя  $AUC$  на 16% по сравнению со здоровыми лицами, принимавшими препарат в той же дозе. У пациентов с нарушениями функции печени средней степени тяжести (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью), принимавших эторикоксиб в дозе 60 мг через день, среднее значение  $AUC$  было таким же, как у здоровых лиц, принимавших эторикоксиб ежедневно в той же дозе. Эторикоксиб в дозе 30 мг 1 раз/сут не изучался в данной популяции. Данные клинических и фармакокинетических исследований у пациентов с тяжелым нарушением функции печени ( $\geq 10$  баллов по шкале Чайлд-Пью) отсутствуют.

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

Фармакокинетические параметры эторикоксиба у детей до 12 лет не изучались. В фармакокинетическом исследовании ( $n=16$ ), проводившемся у подростков в возрасте от 12 до 17 лет, фармакокинетика у подростков с массой тела от 40 до 60 кг при приеме эторикоксиба в дозе 60 мг 1 раз/сут и у подростков с массой тела более 60 кг при приеме эторикоксиба в дозе 90 мг 1 раз/сут была аналогична фармакокинетике у взрослых при приеме эторикоксиба в дозе 90 мг 1 раз/сут. Безопасность и эффективность эторикоксиба у детей не установлена.

#### **ПОКАЗАНИЯ**

Симптоматическая терапия следующих заболеваний и состояний:

- остеоартроз;
- ревматоидный артрит;
- анкилозирующий спондилит;
- боль и воспалительная симптоматика, связанная с острым подагрическим артритом.

Краткосрочная терапия умеренной и выраженной острой боли после стоматологических операций.

#### **РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ**

Препарат принимают внутрь, независимо от приема пищи, запивая небольшим количеством воды.

Препарат Аркоксия® следует применять в минимальной эффективной дозе минимально возможным коротким курсом.

При *остеоартрозе* рекомендуемая доза составляет 30 мг 1 раз/сут или 60 мг 1 раз/сут.

При *ревматоидном артрите и анкилозирующем спондилите* рекомендуемая доза составляет 60 мг или 90 мг 1 раз/сут. Минимальная эффективная суточная доза составляет 60 мг 1 раз/сут. У некоторых пациентов прием дозы 90 мг 1 раз/сут может привести к усилению терапевтического действия.

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

При *остром подагрическом артрите* рекомендуемая в остром периоде доза составляет 120 мг 1 раз/сут. Продолжительность использования препарата в дозе 120 мг составляет не более 8 дней.

*Острая боль после стоматологических операций*: рекомендуемая доза составляет 90 мг 1 раз/сут. При лечении острой боли препарат Аркоксия® следует применять только в острый период не более 3 дней.

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

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

#### **Особые группы пациентов**

Коррекции дозы у *пациентов пожилого возраста* не требуется. Как и при применении других препаратов у пациентов пожилого возраста, при применении препарата Аркоксия® следует соблюдать осторожность.

Независимо от показания к применению препарата **пациентам с нарушениями функции печени легкой степени тяжести (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью)** не следует превышать дозу 60 мг 1 раз/сут, **пациентам с нарушениями функции печени средней степени тяжести (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью)** – 30 мг 1 раз/сут. Рекомендуется соблюдать осторожность при применении препарата Аркоксия® у пациентов с нарушениями функции печени средней степени тяжести, т.к. клинический опыт применения препарата у данной группы пациентов ограничен. В связи с отсутствием клинического опыта применения препарата Аркоксия® у **пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (≥10 баллов по шкале Чайлд-Пью)** препарат противопоказан для данной группы пациентов. Коррекции дозы у **пациентов с КК ≥30 мл/мин** не требуется. Применение эторикоксиба у **пациентов с КК <30 мл/мин** противопоказано.

Эторикоксиб противопоказан для **детей и подростков младше 16 лет**.

#### **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ**

Безопасность применения эторикоксиба оценивалась в клинических исследованиях, включавших 9295 участников, в т.ч. 6757 пациентов с ОА, РА, хронической болью в нижней части спины и анкилозирующим спондилитом (приблизительно 600 пациентов с ОА или РА получали лечение на протяжении одного года или дольше).

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

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

В Программе по оценке безопасности в отношении сердечно-сосудистой системы, которая включала данные трех активно-контролируемых исследований, 17 412 пациентов с ОА или РА получали эторикоксиб в дозе 60 мг или 90 мг в среднем в течение 18 месяцев.

В клинических исследованиях острой послеоперационной боли, связанной с проведением стоматологической операции, в которых 614 пациентов получали эторикоксиб в дозе 90 мг или 120 мг, профиль нежелательных эффектов в целом был сходным с профилем в объединенных исследованиях ОА, РА и хронической боли в нижней части спины. Следующие нежелательные реакции были зарегистрированы с большей частотой при применении препарата, чем при применении плацебо, в клинических исследованиях, включавших пациентов с ОА, РА, хронической болью в нижней части спины или с анкилозирующим спондилитом, которые принимали эторикоксиб в дозе 30 мг, 60 мг или 90 мг с повышением дозы до рекомендуемой в течение 12 недель, в исследованиях Программы MEDAL продолжительностью до 3.5 лет, в краткосрочных исследованиях острой боли, а также в ходе постмаркетингового применения.

Определение частоты, зарегистрированной в базе данных клинического исследования: очень часто (≥1/10), часто (от ≥1/100 до <1/10), нечасто (от ≥1/1000 до <1/100), редко (от ≥1/10 000 до <1/1000), очень редко (<1/10 000).

*Инфекционные и паразитарные заболевания*: часто – альвеолярный остит; нечасто – гастроэнтерит, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящего тракта.

*Со стороны системы кроветворения*: нечасто – анемия (в основном в результате желудочно-кишечного кровотечения), лейкопения, тромбоцитопения.

*Со стороны иммунной системы*: нечасто – реакции гиперчувствительности<sup>1,3</sup>; редко – ангионевротический отек, анафилактические/анафилактоидные реакции, включая шок<sup>1</sup>.

*Со стороны обмена веществ и питания*: часто – отеки/ задержка жидкости; нечасто – снижение или усиление аппетита, увеличение массы тела.

*Нарушение психики*: нечасто – тревога, депрессия, нарушения концентрации, галлюцинации<sup>1</sup>; редко – спутанность сознания<sup>1</sup>, беспокойство<sup>1</sup>.

*Со стороны нервной системы*: часто – головокружение, головная боль; нечасто – нарушение вкуса, бессонница, парестезия/ гипестезия, сонливость.

*Со стороны органа зрения*: нечасто – нечеткость зрения, конъюнктивит.

*Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:* нечасто – звон в ушах, вертиго.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* часто – ощущение сердцебиения, аритмия<sup>1</sup>, артериальная гипертензия; нечасто – фибрилляция предсердий, тахикардия<sup>1</sup>, хроническая сердечная недостаточность, неспецифические изменения на ЭКГ, стенокардия<sup>1</sup>, инфаркт миокарда<sup>4</sup>, "приливы", нарушение мозгового кровообращения<sup>4</sup>, транзиторная ишемическая атака, гипертонический криз<sup>1</sup>, васкулит<sup>1</sup>.

*Со стороны дыхательной системы:* часто – бронхоспазм<sup>1</sup>; нечасто – кашель, одышка, носовое кровотечение.

*Со стороны пищеварительной системы:* очень часто – боль в животе; часто – запор, метеоризм, гастрит, изжога/гастроэзофагеальный рефлюкс, диарея, диспепсия/ дискомфорт в эпигастрии, тошнота, рвота, эзофагит, язвы слизистой оболочки полости рта; нечасто – вздутие живота, изменение перистальтики, сухость слизистой оболочки полости рта, гастродуоденальная язва, язва желудка, включая желудочно-кишечные перфорации и кровотечения, синдром раздраженного кишечника, панкреатит<sup>1</sup>.

*Со стороны печени и желчевыводящих путей:* часто – повышение активности АЛТ, повышение активности АСТ; редко – гепатит<sup>1</sup>; редко<sup>2</sup> – печеночная недостаточность<sup>1</sup>, желтуха<sup>1</sup>.

*Со стороны кожи и подкожных тканей:* часто – экхимоз; нечасто – отечность лица, зуд, сыпь, эритема<sup>1</sup>, крапивница<sup>1</sup>; редко<sup>2</sup> – синдром Стивенса-Джонсона<sup>1</sup>, токсический эпидермальный некролиз<sup>1</sup>, фиксированная лекарственная эритема<sup>1</sup>.

*Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:* нечасто – спазмы/ судороги мышц, скелетно-мышечная боль/скованность.

*Со стороны почек и мочевыводящих путей:* нечасто – протеинурия, повышение креатинина в сыворотке крови, почечная недостаточность<sup>1</sup>.

*Общие расстройства и нарушения в месте введения:* часто – астения/ слабость, гриппоподобный синдром; нечасто – боль в грудной клетке.

*Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований:* нечасто – повышение азота мочевины крови, повышение креатинфосфокиназы, гиперкалиемия, повышение мочевой кислоты; редко – снижение натрия в крови.

<sup>1</sup> Данная нежелательная реакция была зарегистрирована в ходе постмаркетингового наблюдения. Частота сообщений для нее оценивается на основании наиболее высокой частоты, наблюдавшейся в клинических исследованиях, объединенных в зависимости от дозы и показания.

<sup>2</sup> Частотная категория "редко" была определена в соответствии с руководством (версия 2, сентябрь 2009 г.) для Краткой Характеристики Препарата (SmPC) на основании расчетной верхней границы 95% доверительного интервала для 0 событий, учитывая количество пациентов, получавших препарат Аркоксиа® в анализе данных III фазы, объединенных в зависимости от дозы и показания (n=15 470).

<sup>3</sup> Гиперчувствительность включает термины "аллергия", "лекарственная аллергия", "гиперчувствительность к лекарственному средству", "гиперчувствительность", "гиперчувствительность неуточненная", "реакция гиперчувствительности" и "неспецифическая аллергия".

<sup>4</sup> По результатам данных анализа долгосрочных плацебо-контролируемых и активно-контролируемых клинических исследований при применении селективных ингибиторов ЦОГ-2 повышается риск развития серьезных артериальных тромботических явлений, включая инфаркт миокарда и инсульт. Исходя из имеющихся данных, маловероятно, что абсолютный риск развития данных явлений превышает 1% в год (нечасто).

Следующие серьезные нежелательные явления были зарегистрированы в связи с приемом НПВП и не могут быть исключены для эторикоксиба: нефротоксичность, включая интерстициальный нефрит и нефротический синдром.

## **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения;
- активное желудочно-кишечное кровотечение;
- полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других НПВП (в т.ч. в анамнезе);
- тяжелые нарушения функции печени (сывороточный альбумин <25 г/л или ≥10 баллов по шкале Чайлд-Пью);
- тяжелая почечная недостаточность (КК менее 30 мл/мин);
- прогрессирующие заболевания почек;
- воспалительные заболевания кишечника;
- хроническая сердечная недостаточность (II-IV функциональный класс по NYHA);
- неконтролируемая артериальная гипертензия, при которой показатели АД стойко превышают 140/90 мм рт.ст.;
- подтвержденная ИБС;
- заболевания периферических артерий и/или цереброваскулярные заболевания;
- подтвержденная гиперкалиемия;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- детский возраст до 16 лет;
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата.

Следует соблюдать *осторожность* при применении препарата у следующих групп пациентов:

- пациенты с повышенным риском развития осложнений со стороны ЖКТ вследствие приема НПВП; пожилого возраста, одновременно принимающие другие НПВП, в т.ч. ацетилсалициловую кислоту, или пациенты с заболеваниями ЖКТ в анамнезе, такими как язвенная болезнь и желудочно-кишечные кровотечения;
- пациенты, имеющие в анамнезе факторы риска сердечно-сосудистых осложнений, такие как дислипидемия/ гиперлипидемия, сахарный диабет, артериальная гипертензия, курение, сердечная недостаточность, нарушение функции левого желудочка, отеки и задержка жидкости;



- пациентам с нарушениями функции печени легкой степени тяжести (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью) не следует превышать дозу 60 мг 1 раз/сут, пациентам с нарушениями функции печени средней степени тяжести (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) – 30 мг 1 раз/сут;
- пациенты с дегидратацией;
- пациенты с нарушениями функции почек, одновременно применяющих ингибиторы АПФ, диуретики ангиотензина II, особенно пожилые;
- пациенты с КК <60 мл/мин;
- пациенты с предшествующим значительным снижением функции почек, с ослабленной функцией почек, декомпенсированной сердечной недостаточностью или циррозом печени, находящиеся в группе риска при длительном применении НПВП.

Следует соблюдать осторожность при сопутствующей терапии следующими препаратами:

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

## **БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ**

### *Беременность*

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

### *Грудное вскармливание*

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

### *Фертильность*

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

## **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ**

### *Влияние на ЖКТ*

Отмечены случаи осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ (перфорации, язвы или кровотечения), иногда с летальным исходом, у пациентов, которые получали эторикоксиб. Рекомендуется соблюдать осторожность при лечении пациентов с высоким риском развития осложнений со стороны ЖКТ при применении НПВП, в частности у пожилых, пациентов, которые одновременно применяют другие НПВП, в т.ч. ацетилсалициловую кислоту, а также у пациентов с такими заболеваниями ЖКТ в анамнезе, как язва или желудочно-кишечное кровотечение. Существует дополнительный риск развития нежелательных реакций со стороны ЖКТ (желудочно-кишечные язвы или другие осложнения со стороны ЖКТ) при одновременном применении эторикоксиба и ацетилсалициловой кислоты (даже в низких дозах). В долгосрочных клинических исследованиях не наблюдалось достоверных различий в отношении безопасности для ЖКТ при применении селективных ингибиторов ЦОГ-2 в комбинации с ацетилсалициловой кислотой в сравнении с применением НПВП в комбинации с ацетилсалициловой кислотой.

### *Влияние на сердечно-сосудистую систему*

Результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что применение лекарственных препаратов класса селективных ингибиторов ЦОГ-2 связано с повышенным риском развития тромботических явлений (особенно инфаркта миокарда и инсульта) относительно плацебо и некоторых НПВП. Поскольку риск развития сердечно-сосудистых заболеваний при приеме селективных ингибиторов ЦОГ-2 может увеличиться при увеличении дозы и продолжительности применения, необходимо выбирать как можно более короткую продолжительность применения и самую низкую эффективную суточную дозу. Необходимо периодически оценивать потребность пациента в симптоматическом лечении и ответ на терапию, особенно для пациентов с остеоартрозом. Пациентам с известными факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений (такими как артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, курение) следует назначать эторикоксиб только после тщательной оценки пользы и риска. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 не являются заменой ацетилсалициловой кислоты при профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, поскольку не оказывают влияния на тромбоциты. Поэтому не следует прекращать применение антиагрегантных препаратов.

### *Влияние на функцию почек*

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

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

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

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

### *Влияние на функцию печени*

В клинических исследованиях продолжительностью до одного года приблизительно у 1% пациентов, получавших лечение эторикокибом в дозах 30 мг, 60 мг и 90 мг в сутки, наблюдалось повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспаргатаминотрансферазы (АСТ) (приблизительно в 3 и более раз относительно верхней границы нормы).

Следует наблюдать за состоянием всех пациентов с симптомами и/или признаками дисфункции печени, а также пациентов с патологическими показателями функции печени. В случае выявления постоянных отклонений показателей функции печени (в три раза выше верхнего предела нормы) применение препарата Аркоксия® должно быть прекращено.

### *Общие указания*

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

С осторожностью следует начинать лечение эторикокибом у пациентов с дегидратацией. Перед началом применения эторикокиба рекомендуется провести регидратацию. Во время постмаркетингового наблюдения при применении НПВП и некоторых селективных ингибиторов ЦОГ-2 очень редко сообщалось о развитии серьезных кожных реакций. Некоторые из них (в т.ч. эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз) были с летальным исходом. Риск развития таких реакций наиболее высок в начале терапии, в большинстве случаев в течение первого месяца лечения. Сообщалось о развитии серьезных реакций гиперчувствительности, таких как анафилаксия и ангионевротический отек, у пациентов, получавших эторикокиб. Применение некоторых селективных ингибиторов ЦОГ-2 сопровождалось повышенным риском развития кожных реакций у пациентов с какой-либо лекарственной аллергией в анамнезе. Эторикокиб должен быть отменен при первом появлении кожной сыпи, поражений слизистой оболочки или любого другого признака гиперчувствительности.

Применение эторикокиба может маскировать лихорадку или другие признаки воспаления.

Следует соблюдать осторожность при одновременном назначении эторикокиба с варфарином или другими пероральными антикоагулянтами.

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

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

### *Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами*

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

### **ПЕРЕДОЗИРОВКА**

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

*Симптомы:* наиболее частые нежелательные реакции соответствовали профилю безопасности эторикокиба (например, нарушения со стороны ЖКТ, кардиоренальные явления).

*Лечение:* в случае передозировки целесообразно применять обычные поддерживающие меры, такие как удаление невсосавшегося препарата из ЖКТ, клиническое наблюдение и, при необходимости, поддерживающая терапия. Эторикокиб не выводится при гемодиализе, выведение эторикокиба при перитонеальном диализе не изучалось.

**ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ****Фармакодинамическое взаимодействие**

*Пероральные антикоагулянты (варфарин).* У пациентов, получающих варфарин, прием препарата Аркоксия® в дозе 120 мг/сут сопровождался увеличением примерно на 13% МНО и протромбинового времени. У пациентов, получающих варфарин или аналогичные лекарственные средства, следует контролировать показатели МНО во время начала терапии или изменения режима дозирования Аркоксия®, в особенности в первые несколько дней.

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

*Ацетилсалициловая кислота.* В исследовании с участием здоровых добровольцев эторикокиб в дозе 120 мг/сут в равновесном состоянии не влиял на антитромбоцитарную активность ацетилсалициловой кислоты (81 мг 1 раз/сут). Препарат Аркоксия® можно применять одновременно с ацетилсалициловой кислотой в низких дозах, предназначенных для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Однако одновременное назначение низких доз ацетилсалициловой кислоты и препарата Аркоксия® может привести к увеличению частоты язвенного поражения ЖКТ и других осложнений по сравнению с приемом одного препарата Аркоксия®. Одновременное применение эторикокиба с ацетилсалициловой кислотой в дозах, превышающих рекомендованные для профилактики сердечно-сосудистых осложнений, а также с другими НПВП не рекомендуется.

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

**Фармакокинетическое взаимодействие**

*Влияние препарата Аркоксия® на другие лекарственные препараты*

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

*Метотрексат.* В двух исследованиях изучались эффекты препарата Аркоксия® в дозах 60, 90 и 120 мг 1 раз/сут в течение 7 дней у пациентов, получавших 1 раз в неделю метотрексат в дозе от 7.5 до 20 мг по поводу ревматоидного артрита. Препарат Аркоксия® в дозах 60 и 90 мг не оказывал влияния на концентрацию в плазме и почечный клиренс метотрексата. В одном исследовании препарат Аркоксия® в дозе 120 мг не оказывал влияния на фармакокинетические показатели метотрексата. В другом исследовании концентрация метотрексата в плазме повышалась на 28%, а почечный клиренс метотрексата снижался на 13%. При одновременном назначении препарата Аркоксия® и метотрексата следует вести наблюдение на предмет возможного появления токсических эффектов метотрексата.

*Пероральные контрацептивы.* Прием препарата Аркоксия® в течение 21 дня в дозе 60 мг с пероральными контрацептивами, содержащими 35 мкг этинилэстрадиола (ЭЭ) и от 0.5 до 1 мг норэтиндрона, увеличивает AUC<sub>0-24ч</sub> для ЭЭ на 37%. Прием препарата Аркоксия® в дозе 120 мг с вышеуказанными пероральными контрацептивами (одновременно или с интервалом в 12 ч) увеличивает равновесную AUC<sub>0-24ч</sub> для ЭЭ на 50-60%. Это увеличение концентрации ЭЭ следует принимать во внимание при выборе соответствующего перорального контрацептива для одновременного применения с препаратом Аркоксия®. Подобный факт может приводить к увеличению частоты развития нежелательных явлений, связанных с применением пероральных контрацептивов (например, венозных тромбозов у женщин из группы риска).

*Заместительная гормональная терапия (ЗГТ).* Назначение эторикокиба в дозе 120 мг одновременно с препаратами для заместительной гормональной терапии, содержащими конъюгированные эстрогены в дозе 0.625 мг, в течение 28 дней увеличивает среднее значение равновесной AUC<sub>0-24ч</sub> неконъюгированного эстрогена (41%), эквилина (76%) и 17-Р-эстрадиола (22%). Влияние доз эторикокиба, рекомендованных для длительного применения (30, 60 и 90 мг), не изучалось. Эторикокиб в дозе 120 мг изменял экспозицию (AUC<sub>0-24ч</sub>) данных эстрогенных компонентов менее чем вдвое по сравнению с монотерапией препаратом, содержащим конъюгированные эстрогены, при увеличении дозы последнего с 0.625 до 1.25 мг. Клиническое значение таких повышений неизвестно. Применение комбинации эторикокиба и препарата, содержащего более высокие дозы конъюгированных эстрогенов, не изучалось. Повышение концентрации эстрогенов следует принимать во внимание при выборе гормонального препарата для применения в период постменопаузы при одновременном назначении с эторикокибом, поскольку увеличение экспозиции эстрогенов может повышать риск развития нежелательных явлений, связанных с ЗГТ.

*Преднизон/преднизолон.* В исследованиях лекарственного взаимодействия эторикокиб не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику преднизона/преднизолона.

**Дигоксин.** При применении эторикоксиба в дозе 120 мг 1 раз/сут в течение 10 дней у здоровых добровольцев не наблюдалось изменения  $AUC_{0-24ч}$  в равновесном состоянии или влияния на выведение дигоксина почками. Было отмечено увеличение показателя  $C_{max}$  дигоксина (приблизительно на 33%). Такое повышение, как правило, не является существенным у большинства пациентов. Однако при одновременном применении эторикоксиба и дигоксина следует наблюдать за состоянием пациентов с высоким риском развития токсического действия дигоксина. Влияние эторикоксиба на препараты, метаболизирующиеся сульфотрансферазами. Эторикоксиб является ингибитором сульфотрансферазы человека (в частности SULT1E1) и может повышать концентрации ЭЭ в сыворотке крови. В связи с тем, что в настоящее время получено недостаточно данных о влиянии различных сульфотрансфераз, а их клиническая значимость для применения многих препаратов еще изучается, целесообразно с осторожностью назначать эторикоксиб одновременно с другими препаратами, метаболизирующимися в основном сульфотрансферазами человека (например, пероральный сальбутамол и миноксидил).

**Влияние эторикоксиба на препараты, метаболизирующиеся изоферментами системы цитохрома.** На основании результатов исследований *in vitro* не ожидается, что эторикоксиб будет ингибировать изоферменты цитохрома P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4. В исследовании с участием здоровых добровольцев ежедневное применение эторикоксиба в дозе 120 мг не оказывало влияния на активность изофермента CYP3A4 в печени, согласно результатам эритромицинового дыхательного теста.

**Влияние других препаратов на фармакокинетику эторикоксиба**

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

**Кетоконазол.** Кетоконазол является мощным ингибитором изофермента CYP3A4. При назначении кетоконазола здоровым добровольцам в дозе 400 мг 1 раз/сут в течение 11 дней он не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику одной дозы эторикоксиба 60 мг (увеличение AUC на 43%).

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

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

**Антациды.** Антациды не оказывают клинически значимого действия на фармакокинетику препарата Аркоксия®.

#### **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ**

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°C. Срок годности – 3 года. Не использовать по истечении срока годности.

#### **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК**

Препарат отпускается по рецепту.

MUSC-1233417-0000 10.2017

ООО "МСД Фармасьютикалс"  
115093 Москва, ул. Павловская, 7  
Бизнес-центр "Павловский"  
Тел.: (495) 916-71-00; Факс: (495) 916-70-94