МИНЗДРАВ РОССИИ
230822
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

АРКОКСИА®

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛП-№(000493)-(РГ-RU)

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: АРКОКСИА®

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: эторикоксиб

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: таблетки покрытые пленочной оболочкой

СОСТАВ

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Дозировка 30 мг: *действующее вещество*: эторикоксиб 30,0 мг;

вспомогательные вещества: кальция гидрофосфат 30,0 мг, целлюлоза микрокристаллическая 37,0 мг, кроскармеллоза натрия 2,0 мг, магния стеарат 1,0 мг.

Пленочная оболочка: Опадрай II Сине-зеленый 39К11526 4,0 мг, воск карнаубский 0,01 мг.

Состав оболочки Опадрай II Сине-зеленый 39К11526: лактозы моногидрат 35,0%, гипромеллоза 33,0%, титана диоксид 21,19%, триацетин 8,0%, алюминиевый лак на основе красителя индигокармина (Е132) 2,41%, краситель железа оксид желтый (Е172) 0,40%.

ОПИСАНИЕ

Голубовато-зеленые двояковыпуклые таблетки яблоковидной формы, покрытые пленочной оболочкой, 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.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

КОД АТХ: М01АН05

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

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

150158

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 простаноидных медиаторов боли, воспаления и лихорадки. ЦОГ-2 участвует в процессах овуляции, имплантации и закрытия артериального протока, регуляции функции почек и центральной нервной системы (индукция лихорадки, ощущения боли, когнитивная функция), а также может играть определенную роль в процессе заживлении 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) эторикоксиб при применении в дозе 60 мг один раз в день обеспечивал достоверное уменьшение боли и улучшение оценки своего состояния пациентами. Эти благоприятные эффекты наблюдались уже на второй день лечения и сохранялись в течение 52 недель. Исследования эторикоксиба при применении в дозе 30 мг один раз в день продемонстрировали более высокую эффективность по сравнению с плацебо в течение периода лечения продолжительностью 12 недель (при использовании сходных методов оценки). В исследовании, проводимом с целью определения оптимальной дозы, эторикоксиб при применении в дозе 60 мг продемонстрировал достоверно более выраженное улучшение, чем в дозе 30 мг, для всех 3 первичных конечных точек через 6 недель лечения. Доза 30 мг не изучалась при остеоартрозе суставов кистей рук.

У пациентов с ревматоидным артритом (РА) эторикоксиб при применении в дозе 60 мг и 90 мг один раз в день обеспечивал как достоверное уменьшение боли и воспаления, так и улучшение подвижности. В исследованиях, оценивающих дозы эторикоксиба 60 мг и 90 мг, эти благоприятные эффекты сохранялись в течение периода лечения продолжительностью 12 недель.

У пациентов с наличием приступов острого подагрического артрита эторикоксиб при применении в дозе 120 мг один раз в день в течение всего периода лечения продолжительностью восемь дней уменьшал умеренную и сильную боль в суставах и воспаление. Эффективность была сравнима с эффективностью индометацина при применении его в дозе 50 мг три раза в день. Уменьшение боли отмечалось уже через четыре часа после начала лечения.

У пациентов с анкилозирующим спондилитом эторикоксиб при применении в дозе 90 мг один раз в день обеспечивал достоверное уменьшение боли в спине, воспаления,

ригидности, а также улучшение функций. Клиническая эффективность эторикоксиба наблюдалась уже на второй день лечения и сохранялась в течение всего периода лечения продолжительностью 52 недели. Во втором исследовании, сравнивающем дозу эторикоксиба 60 мг и дозу 90 мг, эторикоксиб в дозе 60 мг один раз в день и 90 мг один раз в день демонстрировал аналогичную эффективность в сравнении с напроксеном 1000 мг один раз в день.

В клиническом исследовании по изучению боли после стоматологических операций эторикоксиб в дозе 90 мг назначали один раз в день в течение трех дней. В подгруппе пациентов с умеренной болью при исходной оценке эторикоксиб при применении в дозе 90 мг оказывал такой же обезболивающий эффект, как и ибупрофен в дозе 600 мг (16,11 в сравнении с 16,39; P=0,722), и превосходил по эффективности комбинацию парацетамол/кодеин в дозе 600 мг/60 мг (11,00, P<0,001) и плацебо (6,84, P<0,001) согласно общей оценке уменьшения боли в течение первых 6 часов (TOPAR6). Доля пациентов, которым потребовались обезболивающие препараты быстрого действия в течение первых 24 часов после приема исследуемых препаратов, составила 40,8% при применении эторикоксиба в дозе 90 мг, 25,5% при применении ибупрофена в дозе 600 мг каждые 6 часов и 46,7% при применении комбинации парацетамол/кодеин в дозе 600 мг/60 мг каждые 6 часов по сравнению с 76,2% в группе плацебо. В этом исследовании медиана начала действия (ощутимое уменьшение боли) при применении эторикоксиба в дозе 90 мг составила 28 минут после приема препарата.

Безопасность

Многонациональная Программа Оценки Долгосрочного Назначения Эторикоксиба и Диклофенака при Артритах (MEDAL)

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 эторикоксиб в дозе 60 (ОА) или 90 мг (ОА и РА) или диклофенак в дозе 150 мг в день 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 эторикоксиба и диклофенака. Исследование EDGE включало 7111 пациентов с ОА, получавших эторикоксиб в дозе 90 мг в день (в 1,5 раза больше дозы, рекомендуемой при ОА) или диклофенак в дозе 150 мг в день в среднем в течение 9,1 месяца (максимум 16,6 месяца, медиана 11,4 месяца). Исследование EDGE II включало 4086 пациентов с РА, получавших эторикоксиб в дозе 90 мг в день или диклофенак в дозе 150 мг в день в среднем в течение 19,2 месяцев (максимум 33,1 месяца, медиана 24 месяца).
В объединенной Программе MEDAL 34701 пациент с ОА или РА получали лечение в среднем в течение 17,9 месяца (максимум 42,3 месяца, медиана 16,3 месяца), около 12800 пациентов получали лечение в течение более 24 месяцев. У включенных в Программу MEDAL пациентов при исходной оценке был зарегистрирован широкий спектр сердечно-сосудистых 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 эторикоксибом и диклофенаком в отношении частоты тромботических сердечно-сосудистых явлений обнаружено не было. Кардиоренальные нежелательные явления более часто наблюдались при назначении эторикоксиба, чем при назначении диклофенака; данный эффект был дозозависимым (отдельные результаты представлены ниже). Нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта и печени достоверно чаще наблюдались при назначении диклофенака, чем при назначении эторикоксиба. 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 эторикоксиба, чем при назначении диклофенака.

Результаты оценки безопасности в отношении сердечно-сосудистой системы

Частота подтвержденных серьезных тромботических сердечно-сосудистых нежелательных явлений (включавших сердечные, цереброваскулярные и периферические сосудистые явления) была сопоставимой между группами, получавшими эторикоксиб или диклофенак (данные приведены в таблице ниже). По частоте тромботических явлений не было выявлено статистически значимых различий между эторикоксибом и диклофенаком во всех проанализированных подгруппах, включая категории пациентов в диапазоне исходного сердечно-сосудистого риска. При рассмотрении по отдельности относительный

риск для подтвержденных серьезных тромботических сердечно-сосудистых нежелательных явлений был сходным для эторикоксиба (при приеме в дозе 60 мг или 90 мг) и диклофенака (при приеме в дозе 150 мг).

Таблица «Частота подтвержденных тромботических сердечно-сосудистых явлений (Программа MEDAL)»

	Эторикоксиб (N=16819) 25836 пациенто-лет	Диклофенак (N=16483) 24766 пациенто-лет	Сравнение между видами лечения
	Частота[1] (95% ДИ)	Частота[1] (95% ДИ)	Относительный риск (95% ДИ)
Подтвержденные тромботические сердечно-сосудистые серьезные нежелательные явления			
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)
Подтвержденные сердечные явления			
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)
Подтвержденные цереброваскулярные явления			
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)
Подтвержденные периферические сосудистые явления			
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)

[1]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=17412 для эторикоксиба и n=17289 для диклофенака.

Как СС смертность, так 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 гипертензия в анамнезе. В этом исследовании частота выбывания вследствие нежелательных явлений, связанных с 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 (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, и 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, и данный эффект был дозозависимым (статистически значимый 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 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 подгруппы 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 (PUB)) 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 ≥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 (РОВ)) достоверно не различалась для эторикоксиба и диклофенака.

Результаты оценки безопасности в отношении печени в Программе MEDAL

Эторикоксиб характеризовался статистически значимо 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). Тем не менее, большинство нежелательных явлений со стороны печени в Программе MEDAL были несерьезными.

Дополнительные данные по безопасности, связанные с тромботическими сердечно-сосудистыми явлениями

В клинических исследованиях, за исключением исследований Программы MEDAL, приблизительно 3100 пациентов получали эторикоксиб в дозе ≥60 мг в день в течение 12 недель или дольше. Не было обнаружено заметных различий в частоте подтвержденных серьезных тромботических сердечно-сосудистых явлений у пациентов, получавших эторикоксиб в дозе ≥60 мг, плацебо или НПВП, не содержащие напроксен. Тем не менее, в сравнении с пациентами, получавшими напроксен в дозе 500 мг два раза в день, 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 тромбоэмболических явлений. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 подавляют образование системного (и, как следствие возможно, эндотелиального) простациклина, не влияя на тромбоцитарный тромбоксан. Клиническая значимость этих наблюдений не установлена.

Дополнительные данные по безопасности в отношении желудочно-кишечного тракта

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 один раз в день, чем у пациентов, получавших напроксен в дозе 500 мг два раза в день или ибупрофен в дозе 800 мг три раза в день. Частота развития язв для эторикоксиба была выше по сравнению с плацебо.

Исследование функции почек у пожилых

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании в параллельных группах оценивали воздействие 15-дневной терапии эторикоксибом (90 мг), целекоксибом (200 мг два раза в день), напроксеном (500 мг два раза в день) и плацебо на выведение натрия почками, артериальное давление и другие показатели функции почек у пациентов в возрасте от 60 до 85 лет, получавших рацион с содержанием натрия 200 мэкв/сут. Эторикоксиб, целекоксиб и напроксен через 2 недели лечения оказывали сходное влияние на выведение натрия почками. Все активные препараты сравнения приводили к увеличению систолического артериального давления относительно плацебо, однако терапия эторикоксибом приводила к статистически значимому увеличению на 14-й день по сравнению с целекоксибом и напроксеном (среднее изменение систолического артериального давления по сравнению с исходным значением: эторикоксиб – 7,7 мм рт. ст., целекоксиб – 2,4 мм рт. ст., напроксен – 3,6 мм рт. ст.).

Фармакокинетика

Абсорбция

Эторикоксиб хорошо всасывается при приеме внутрь. Абсолютная биодоступность при приеме внутрь составляет около 100%. При применении препарата у взрослых натощак в дозе 120 мг один раз в сутки до достижения равновесного состояния максимальная концентрация (C_{max}) составляет 3,6 мкг/мл. Время достижения максимальной концентрации (T_{Cmax}) в плазме крови – 1 ч после приема препарата. Средняя геометрическая площадь под кривой ($AUC_{0-24ч}$) составляла 37,8 мкг•ч/мл. Фармакокинетика эторикоксиба в пределах диапазона 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_{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 в равновесном состоянии (V_{dss}) у человека составляет около 120 л.

Эторикоксиб проникает через плацентарный барьер и гематоэнцефалический барьер.

Метаболизм

Эторикоксиб интенсивно метаболизируется, <1% дозы выводится почками в неизмененном виде. Основной путь метаболизма – образование 6'-гидроксиметил производного, катализируемое ферментами CYP. CYP3A4, по-видимому, способствует метаболизму эторикоксиба *in vivo*. Исследования *in vitro* указывают, что CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 и CYP2C19 также могут катализировать основной путь метаболизма, но их количественное воздействие *in vivo* не изучалось.

У человека идентифицировано пять метаболитов. Основным метаболитом является 6'-карбоксиацетилэторикоксиб, образующийся при дополнительном окислении 6'-гидроксиметилэторикоксиба. Эти основные метаболиты не обладают заметной активностью, либо являются только слабыми ингибиторами ЦОГ-2. Ни один из этих метаболитов не ингибирует ЦОГ-1.

Выведение

После однократного внутривенного введения здоровым добровольцам меченого радиоактивного эторикоксиба в дозе 25 мг 70% радиоактивности обнаруживалось в моче и 20% – в кале, преимущественно в виде метаболитов. Менее 2% обнаруживалось в неизмененном виде.

Выведение эторикоксиба происходит в основном путем метаболизма с последующим выведением через почки.

Равновесные концентрации эторикоксиба при ежедневном приеме 120 мг достигаются через семь суток с коэффициентом кумуляции около 2, что соответствует периоду полувыведения около 22 ч. Плазменный клиренс после внутривенного введения 25 мг составляет приблизительно 50 мл/мин.

Характеристики в особых группах пациентов

Пожилые

Фармакокинетика у пожилых (в возрасте 65 лет и старше) сопоставима с фармакокинетикой у молодых.

Пол

Фармакокинетика эторикоксиба сходна у мужчин и женщин.

Печеночная недостаточность

У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени тяжести (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью) приём эторикоксиба в дозе 60 мг один раз в сутки сопровождался увеличением среднего значения AUC приблизительно 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 60 мг один раз в день. Эторикоксиб в дозе 30 мг один раз в день не изучался в данной популяции.
Данные клинических или фармакокинетических исследований у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (≥10 баллов по шкале Чайлд-Пью) отсутствуют.

Почечная недостаточность

Фармакокинетика однократного применения эторикоксиба в дозе 120 мг у пациентов с нарушениями функции почек средней и тяжелой степени и пациентов с терминальной стадией заболевания почек, находящихся на гемодиализе, существенно не отличалась от показателей у здоровых лиц. Гемодиализ незначительно влиял на выведение (клиренс диализа – около 50 мл/мин) (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»).

Пациенты детского возраста

Фармакокинетика эторикоксиба у пациентов детского возраста (в возрасте <12 лет) не изучалась.

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 один раз в день и у подростков с массой тела >60 кг при приеме эторикоксиба в дозе 90 мг один раз в день была аналогична фармакокинетике у взрослых при приеме эторикоксиба в дозе 90 мг один раз в день. Безопасность и эффективность эторикоксиба у пациентов детского возраста не установлена (см. раздел «Способ применения и дозы»).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Лечение хронической боли в нижней части спины.

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

Краткосрочная терапия умеренной острой боли после стоматологических операций.

Решение о назначении селективного ингибитора ЦОГ-2 должно быть обосновано с учетом общих рисков для каждого конкретного пациента (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата.
- Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения или активное желудочно-кишечное кровотечение.

- Полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, острого ринита, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или непереносимости других НПВП (в том числе в анамнезе).
- Беременность и лактация.
- Тяжелые нарушения функции печени (сывороточный альбумин <25 г/л или ≥10 баллов по шкале Чайлд-Пью).
- Тяжелая почечная недостаточность (КК <30 мл/мин).
- Детский возраст до 16 лет.
- Воспалительные заболевания кишечника.
- Хроническая сердечная недостаточность (II-IV функциональный класс по NYHA).
- Неконтролируемая артериальная гипертензия, при которой показатели артериального давления стойко превышают 140/90 мм рт. ст.
- Подтвержденная ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических артерий и/или цереброваскулярные заболевания.
- Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.
- Подтвержденная гиперкалиемия.
- Прогрессирующие заболевания почек.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Следует соблюдать осторожность при применении препарата у следующих групп пациентов:

- пациенты с повышенным риском развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта вследствие приема НПВП; пациенты пожилого возраста, одновременно принимающие другие НПВП, в том числе ацетилсалициловую кислоту или пациенты с заболеваниями желудочно-кишечного тракта 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, гипертензия, курение);
- пациенты, имеющие в анамнезе сердечную недостаточность, нарушение функции левого желудочка или гипертензию, и пациенты с предшествующими отеками и задержкой жидкости;
- пациентам с нарушениями функции печени легкой степени тяжести (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью) не следует превышать дозу 60 мг один раз в день. Пациентам с нарушениями функции печени средней степени тяжести (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) нельзя превышать дозу 30 мг один раз в день;

- пациенты с дегидратацией;
- пациенты с нарушениями функции почек, одновременно применяющие ингибиторы АПФ, диуретики, антагонисты ангиотензина II, особенно пожилые;
- пациенты с клиренсом креатинина <60 мл/мин;
- пациенты с предшествующим значительным снижением функции почек, с ослабленной функцией почек, декомпенсированной сердечной недостаточностью или циррозом печени, находящиеся в группе риска при длительном применении НПВП.

Следует соблюдать осторожность при сопутствующей терапии следующими лекарственными препаратами:

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

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ, ВЛИЯНИЕ НА ФЕРТИЛЬНОСТЬ

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, может приводить к подавлению сокращений матки и в последнем триместре беременности – к преждевременному закрытию артериального протока у плода. Эторикоксиб противопоказан в период беременности (см. раздел «Противопоказания»). Если у женщины в период лечения наступила беременность, эторикоксиб необходимо отменить.

Случаи почечной дисфункции плода, которые приводили к уменьшению объема амниотической жидкости (маловодие), были зарегистрированы у беременных женщин, получавших нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) на 20-й неделе беременности или позже. В некоторых случаях это может привести к неонатальной почечной дисфункции. Такие эффекты могут возникать вскоре после начала лечения НПВП; маловодие часто обратимо после прекращения лечения.

Грудное вскармливание

Неизвестно выделяется ли эторикоксиб с молоком у человека. У лактирующих крыс эторикоксиб выделяется с молоком. Женщины, которые принимают эторикоксиб, должны прекратить грудное вскармливание (см. раздел «Противопоказания»).

Фертильность

Применение эторикоксиба, как и других лекарственных препаратов, о которых известно, что они ингибируют ЦОГ-2, не рекомендуется женщинам, которые планируют беременность.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь, независимо от приема пищи, запивая небольшим количеством воды.

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

Остеоартрит

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

Ревматоидный артрит

Рекомендуемая доза составляет 60 мг один раз в день. У некоторых пациентов с недостаточным облегчением симптомов прием увеличенной дозы 90 мг один раз в день может повысить эффективность. После стабилизации клинического состояния пациента целесообразно понизить титрованием дозу до 60 мг один раз в день. При отсутствии усиления терапевтического действия следует рассмотреть другие варианты лечения.

Анкилозирующий спондилит

Рекомендуемая доза составляет 60 мг один раз в день. У некоторых пациентов с недостаточным облегчением симптомов прием увеличенной дозы 90 мг один раз в день может повысить эффективность. После стабилизации клинического состояния пациента целесообразно понизить титрованием дозу до 60 мг один раз в день. При отсутствии усиления терапевтического действия следует рассмотреть другие варианты лечения.

Хроническая боль в нижней части спины

Рекомендуемая доза составляет 60 мг один раз в день. Продолжительность лечения не должна превышать 12 недель.

Состояния, сопровождающиеся острой болью

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

Острый подагрический артрит

Рекомендуемая доза составляет 120 мг один раз в день.

Продолжительность применения препарата в дозе 120 мг составляет не более 8 дней.

Острая боль после стоматологических операций

Рекомендуемая доза составляет 90 мг один раз в день. При лечении острой боли после стоматологических операций препарат АРКОКСИА® следует применять только в острый симптоматический период, ограниченный максимальной продолжительностью 3 дня.

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

- суточная доза при остеоартрите 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 хронической боли в нижней части спины не должна превышать 60 мг; максимальная продолжительность лечения ограничена периодом 12 недель;
- суточная доза при остром подагрическом артрите не должна превышать 120 мг; максимальная продолжительность лечения ограничена периодом 8 дней;
- суточная доза для купирования боли после стоматологических операций не должна превышать 90 мг; с ограничением максимально 3 дня.

Так как риск осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы при применении селективных ингибиторов ЦОГ-2 может повышаться в зависимости от дозы и длительности терапии, должен применяться максимально возможный короткий курс и наименьшая эффективная суточная доза. Необходимо проведение периодической оценки потребности пациента в облегчении симптомов и его реакции на проводимую терапию (см. раздел «Особые указания»).

Особые группы пациентов

Пожилые

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

Пациенты с печеночной недостаточностью

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

Рекомендуется соблюдать осторожность у пациентов с нарушениями функции печени средней степени тяжести, так как клинический опыт у данной группы пациентов

ограничен. В связи с отсутствием клинического опыта у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (≥10 баллов по шкале Чайлд-Пью) препарат противопоказан для данной группы пациентов (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакокинетика», а также разделы «Противопоказания» и «Особые указания»).

Пациенты с почечной недостаточностью

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

Пациенты детского возраста

Эторикоксиб противопоказан для детей и подростков в возрасте до 16 лет (см. раздел «Противопоказания»).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Краткое описание профиля безопасности

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

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

В клиническом исследовании острого подагрического артрита пациенты получали эторикоксиб в дозе 120 мг один раз в день в течение восьми 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, обобщающей данные трех активно-контролируемых исследований, 17412 пациентов с ОА или РА получали эторикоксиб (60 мг или 90 мг) в среднем в течение 18 месяцев (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакодинамика»).

В клинических исследованиях острой послеоперационной боли, связанной с проведением стоматологической операции, в которых 614 пациентов получали эторикоксиб в дозе (90 мг или 120 мг), профиль нежелательных эффектов в этих исследованиях в целом был сходным с профилем в объединенных исследованиях ОА, РА и хронической боли в нижней части спины.

Перечень нежелательных реакций в виде таблицы

Следующие нежелательные реакции были зарегистрированы с большей частотой при применении препарата, чем при применении плацебо, в клинических исследованиях у 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 до рекомендуемой дозы в течение 12 недель, в исследованиях Программы MEDAL продолжительностью до 3,5 лет, в краткосрочных исследованиях острой боли в течение до 7 дней, а также в ходе постмаркетингового применения.

Класс система/орган	*Термин нежелательного явления*	*Категория частоты*[1]
Инфекционные и паразитарные заболевания	альвеолярный остит	часто
	гастроэнтерит, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящего тракта	нечасто
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	анемия (в основном в результате желудочно-кишечного кровотечения), лейкопения, тромбоцитопения	нечасто
Нарушения со стороны иммунной системы	реакции гиперчувствительности[2,4]	нечасто
	ангионевротический отек/ анафилактические/ анафилактоидные реакции, включая шок[2]	редко
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	отеки/ задержка жидкости	часто
	снижение или усиление аппетита, увеличение массы тела	нечасто
Нарушения психики	тревога, депрессия, нарушения концентрации, галлюцинации[2]	нечасто
	спутанность сознания[2], беспокойство[2]	редко
Нарушения со стороны нервной системы	головокружение, головная боль	часто
	нарушение вкуса, бессонница, парестезия/ гипестезия, сонливость	нечасто
Нарушения со стороны органа зрения	нечеткость зрения, конъюнктивит	нечасто
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения	звон в ушах, вертиго	нечасто

Нарушения со стороны сердца	ощущение сердцебиения, аритмия[2]	часто
	фибрилляция предсердий, тахикардия[2], хроническая сердечная недостаточность, неспецифические изменения на ЭКГ, стенокардия[2], инфаркт миокарда[5]	нечасто
Нарушения со стороны сосудов	гипертензия	часто
	«приливы», нарушение мозгового кровообращения[5], транзиторная ишемическая атака, гипертонический криз[2], васкулит[2]	нечасто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	бронхоспазм[2]	часто
	кашель, одышка, носовое кровотечение	нечасто
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	боль в животе	очень часто
	запор, метеоризм, гастрит, изжога/ гастроэзофагеальный рефлюкс, диарея, диспепсия/ дискомфорт в эпигастрии, тошнота, рвота, эзофагит, язвы слизистой оболочки полости рта	часто
	вздутие живота, изменение перистальтики кишечника, сухость слизистой оболочки полости рта, гастродуоденальная язва, язва желудка, включая желудочно-кишечные перфорации и кровотечения, синдром раздраженного кишечника, панкреатит[2]	нечасто
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	повышение активности АЛТ, повышение активности АСТ	часто
	гепатит[2]	редко
	печеночная недостаточность[2], желтуха[2]	редко[3]
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	экхимоз	часто
	отечность лица, зуд, сыпь, эритема[2], крапивница[2]	нечасто
	синдром Стивенса-Джонсона[2], токсический	редко[3]

	эпидермальный некролиз[2], фиксированная лекарственная эритема[2]	
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	спазмы/ судороги мышц, скелетно-мышечная боль/ скованность	нечасто
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	протеинурия, повышение креатинина в сыворотке крови, декомпенсированная почечная недостаточность/почечная недостаточность[2]	нечасто
Общие расстройства и нарушения в месте введения	астения/ слабость, гриппоподобный синдром	часто
	боль в грудной клетке	нечасто
Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований	повышение азота мочевины крови, повышение креатинфосфокиназы, гиперкалиемия, повышение мочевой кислоты	нечасто
	снижение натрия в крови	редко

[1] Категория частоты: установлена для каждого термина нежелательного явления по частоте возникновения, зарегистрированной в базе данных клинических исследований: очень часто (≥1/10), часто (от ≥1/100 до <1/10), нечасто (от ≥1/1000 до <1/100), редко (от ≥1/10000 до <1/1000), очень редко (<1/10000).

[2] Данная нежелательная реакция была зарегистрирована в ходе постмаркетингового наблюдения. Частота сообщений для нее оценивается на основании наиболее высокой частоты, наблюдавшейся по данным клинических исследований, объединенных в зависимости от показания к применению и утвержденной дозы.

[3] 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 к применению (n=15470).

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

[5] 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.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

В клинических исследованиях прием препарата АРКОКСИА® в разовой дозе до 500 мг или многократный прием до 150 мг/день в течение 21 дня не вызывал существенных токсических эффектов. Были получены сообщения об острой передозировке эторикоксибом, однако в большинстве случаев о нежелательных реакциях не сообщалось. Наиболее часто наблюдаемые нежелательные реакции соответствовали профилю безопасности эторикоксиба (например, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, кардиоренальные явления).

В случае передозировки целесообразно применять обычные поддерживающие меры, такие как удаление невсосавшегося препарата из ЖКТ, клиническое наблюдение и, при необходимости, поддерживающая терапия.

Эторикоксиб не выводится при гемодиализе; выводится ли эторикоксиб при перитонеальном диализе неизвестно.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Фармакодинамическое взаимодействие

Пероральные антикоагулянты (варфарин). У пациентов, состояние которых стабилизировано при длительной терапии варфарином, прием эторикоксиба в дозе 120 мг один раз в день сопровождался увеличением примерно на 13% международного нормализованного отношения (МНО) протромбинового времени. Следовательно, у пациентов, получающих пероральные антикоагулянты, следует тщательно контролировать показатели МНО протромбинового времени, в особенности в первые несколько дней в начале лечения эторикоксибом или при изменении дозы эторикоксиба.

Диуретики, ингибиторы АПФ и антагонисты ангиотензина II: НПВП могут снижать 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 учитывать возможность возникновения таких взаимодействий у пациентов, которые принимают эторикоксиб одновременно с ингибиторами АПФ или с антагонистами

ангиотензина II. В связи с этим, такую комбинацию следует назначать с осторожностью, особенно пациентам пожилого возраста. В начале комбинированного лечения, а также с определенной периодичностью в дальнейшем следует провести адекватное восполнение дефицита жидкости и рассмотреть вопрос мониторинга функции почек.

Ацетилсалициловая кислота: в исследовании с участием здоровых добровольцев эторикоксиб в дозе 120 мг один раз в день в равновесном состоянии не влиял на антитромбоцитарную активность ацетилсалициловой кислоты (81 мг один раз в день). Эторикоксиб можно применять одновременно с ацетилсалициловой кислотой в дозах, предназначенных для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (низкие дозы ацетилсалициловой кислоты). Однако одновременное назначение низких доз ацетилсалициловой кислоты и эторикоксиба может привести к увеличению частоты язвенного поражения ЖКТ и других осложнений по сравнению с приемом одного эторикоксиба. Одновременное применение эторикоксиба с ацетилсалициловой кислотой в дозах, превышающих рекомендованные для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, а также с другими НПВП не рекомендуется (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакодинамика», а также раздел «Особые указания»).

Циклоспорин и такролимус: хотя это взаимодействие с эторикоксибом не изучалось, одновременное применение циклоспорина или такролимуса с каким-либо НПВП может усиливать нефротоксический эффект циклоспорина или такролимуса. При одновременном применении эторикоксиба с любым из этих препаратов следует контролировать функцию почек.

Фармакокинетическое взаимодействие

Влияние эторикоксиба на фармакокинетику других лекарственных препаратов

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 АРКОКСИА® в дозах 60, 90 и 120 мг применяемого один раз в день в течение семи дней у пациентов, получавших один раз в неделю метотрексат в дозе от 7,5 до 20 мг по поводу ревматоидного артрита. Эторикоксиб в дозах 60 и 90 мг не оказывал влияния на концентрацию в плазме или почечный клиренс метотрексата. В одном исследовании препарат АРКОКСИА® 120 мг не оказывал влияния на концентрацию в плазме (по измерению AUC) или почечный клиренс метотрексата, а в другом исследовании эторикоксиб 120 мг повышал концентрации метотрексата в плазме на 28% и снижал

почечный клиренс метотрексата на 13%. При одновременном назначении препарата АРКОКСИА® и метотрексата следует вести адекватное наблюдение на предмет возможного появления токсических эффектов метотрексата.

Пероральные контрацептивы: эторикоксиб 60 мг, назначавшийся одновременно с пероральными контрацептивами, содержащими 35 мкг этинилэстрадиола (ЭЭ) и от 0,5 до 1 мг норэтиндрона, в течение 21 дня, увеличивал равновесную $AUC_{0-24ч}$ для ЭЭ на 37%. Эторикоксиб 120 мг, назначавшийся с этими пероральными контрацептивами одновременно или с интервалом в 12 часов, увеличивал равновесную $AUC_{0-24ч}$ для ЭЭ на 50-60%. Это увеличение концентрации ЭЭ следует принимать во внимание при выборе соответствующего перорального контрацептива для применения с эторикоксибом. Увеличение экспозиции ЭЭ может повышать частоту развития нежелательных явлений, связанных с применением пероральных контрацептивов (например, венозных тромбоэмболий у женщин из группы риска).

Заместительная гормональная терапия (ЗГТ): назначение эторикоксиба 120 мг с препаратами для заместительной гормональной терапии, содержащими конъюгированные эстрогены в дозе 0,625 мг, в течение 28 дней, увеличивало среднее значение равновесной $AUC_{0-24ч}$ неконъюгированного эстрона (41%), эквилина (76%) и 17-β-эстрадиола (22%). Влияние доз эторикоксиба, рекомендованных для длительного применения (30, 60 и 90 мг), не изучалось. Эторикоксиб 120 мг изменял экспозицию ($AUC_{0-24ч}$) данных эстрогенных компонентов менее чем вдвое по сравнению с монотерапией препаратом, содержащим конъюгированные эстрогены, при увеличении дозы последнего с 0,625 до 1,25 мг. Клиническое значение таких повышений неизвестно. Применение комбинации эторикоксиба и препарата, содержащего более высокие дозы конъюгированных эстрогенов, не изучалось. Повышение концентрации эстрогенов следует принимать во внимание при выборе гормонального препарата для применения в период постменопаузы при одновременном назначении с эторикоксибом, поскольку увеличение экспозиции эстрогенов может повышать риск развития нежелательных явлений, связанных с ЗГТ.

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

Дигоксин: эторикоксиб 120 мг, назначавшийся один раз в день в течение 10 дней здоровым добровольцам, не оказывал влияния на равновесную $AUC_{0-24ч}$ в плазме или 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 этинилэстрадиола в сыворотке крови. В связи с тем, что в настоящее время получены ограниченные данные 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 CYP

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 120 мг не оказывало влияния на активность изофермента CYP 3A4 в печени, согласно результатам эритромицинового дыхательного теста.

Влияние других препаратов на фармакокинетику эторикоксиба

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

Кетоконазол: кетоконазол, являющийся мощным ингибитором CYP3A4, при назначении здоровым добровольцам в дозе 400 мг один раз в день в течение 11 дней не оказывал какого-либо клинически значимого влияния на фармакокинетику одной дозы эторикоксиба 60 мг (увеличение AUC на 43%).

Вориконазол и миконазол: одновременное назначение эторикоксиба и вориконазола перорально или миконазола виде перорального геля, сильных ингибиторов CYP3A4 вызывало небольшое увеличение экспозиции эторикоксиба, которое на основании опубликованных данных не было признано клинически значимым.

Рифампицин: одновременное назначение эторикоксиба с рифампицином, мощным индуктором ферментов CYP, приводило к снижению концентрации эторикоксиба в плазме крови на 65%. Такое взаимодействие может приводить к рецидиву симптомов при одновременном применении эторикоксиба с рифампицином. Хотя эти данные могут указывать на необходимость повышения дозы, применение эторикоксиба в дозах, которые

превышают рекомендованные для каждого показания, не изучалось и поэтому не рекомендовано (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Антациды: антациды не оказывают клинически значимого влияния на фармакокинетику эторикоксиба.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Влияние на желудочно-кишечный тракт

Отмечены случаи осложнений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта (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 желудочно-кишечного тракта 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 желудочно-кишечного тракта в анамнезе, как язва или кровотечение ЖКТ.

Существует дополнительное повышение риска развития нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (желудочно-кишечные язвы или другие осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта) 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 + ацетилсалициловая кислота в сравнении с применением НПВП + ацетилсалициловая кислота (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакодинамика»).

Влияние на сердечно-сосудистую систему

Результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что применение лекарственных препаратов класса селективных ингибиторов ЦОГ-2 может быть связано с риском тромботических явлений (особенно инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта) относительно плацебо и некоторых НПВП. Поскольку риск развития сердечно-сосудистых заболеваний при приеме эторикоксиба 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 остеоартритом (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакодинамика», а также разделы «Противопоказания», «Способ применения и дозы» и «Побочное действие»).

Пациентам с значимыми факторами риска сердечно-сосудистых осложнений (такими как гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, курение) следует назначать эторикоксиб только после тщательной оценки (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакодинамика»).

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

Влияние на функцию почек

Почечные простагландины могут играть компенсаторную роль в поддержании почечной перфузии. Поэтому, при наличии условий, отрицательно влияющих на почечную перфузию, применение эторикоксиба может вызвать уменьшение образования простагландинов и, во вторую очередь, снижение почечного кровотока, и таким образом нарушить 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 гипертензия

Как и в случае применения других препаратов, ингибирующих синтез простагландинов, у пациентов, применяющих препарат АРКОКСИА®, наблюдались задержка жидкости, отек и гипертензия.

Применение всех НПВП, включая эторикоксиб, может быть связано с возникновением или рецидивом хронической сердечной недостаточности. Информация о зависимости эффекта эторикоксиба от дозы приведена в разделе «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакодинамика». Следует соблюдать осторожность у пациентов, имеющих в анамнезе сердечную недостаточность, нарушение функции левого желудочка или гипертензию, 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 эторикоксиба.

Применение эторикоксиба, особенно в высоких дозах, может быть связано с более частой и тяжелой гипертензией, чем при применении некоторых других НПВП и селективных ингибиторов ЦОГ-2. Во время лечения эторикоксибом следует обратить особое внимание на контроль артериального давления (см. раздел «Противопоказания»). Артериальное

давление следует контролировать в течение двух недель после начала лечения и периодически в дальнейшем. При значительном повышении артериального давления необходимо рассмотреть альтернативное лечение.

Влияние на функцию печени

В клинических исследованиях продолжительностью до одного года приблизительно у 1% пациентов, получавших лечение эторикоксибом в дозах 30 мг, 60 мг и 90 мг в сутки, наблюдалось повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспартатаминотрансферазы (АСТ) (приблизительно в три 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 признаков недостаточности функции печени или выявления постоянных отклонений показателей функции печени (в три раза выше верхнего предела нормы) применение препарата АРКОКСИА® 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 о прекращении терапии эторикоксибом. При применении эторикоксиба у пациентов пожилого возраста и у пациентов с нарушением функции почек, печени или сердца необходимо соответствующее медицинское наблюдение.

С осторожностью следует начинать лечение эторикоксибом у пациентов с дегидратацией. Перед началом терапии эторикоксибом 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 (см. раздел «Побочное действие»). Риск развития таких реакций у пациентов 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 эторикоксиб (см. раздел «Побочное действие»). Применение некоторых селективных ингибиторов ЦОГ-2 сопровождалось повышенным риском развития кожных реакций у пациентов с какой-либо лекарственной аллергией в анамнезе. Эторикоксиб должен быть отменен при первом появлении кожной сыпи, поражений слизистой оболочки или любого другого признака гиперчувствительности.

Эторикоксиб может маскировать лихорадку или другие признаки воспаления.

Следует соблюдать осторожность при одновременном назначении эторикоксиба с варфарином или другими пероральными антикоагулянтами (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

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

Препарат АРКОКСИА® 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 УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И РАБОТАТЬ С МЕХАНИЗМАМИ

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

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки покрытые пленочной оболочкой, 30 мг. По 14 таблеток в блистер из пленки ПВХ и алюминиевой фольги. По 1, 2 или 4 блистера вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

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

СРОК ГОДНОСТИ

3 года. Не использовать по истечении срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

ЮРИДИЧЕСКОЕ ЛИЦО, НА ИМЯ КОТОРОГО ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ

Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Произведено:

Рови Фарма Индастриал Сервисиз, С.А., Испания

Rovi Pharma Industrial Services, S.A., Spain

Via Complutense, 140, Alcala de Henares, 28805 (Madrid), Spain

Выпускающий контроль качества:

Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды

Merck Sharp & Dohme B.V., the Netherlands

Waarderweg 39, 2031 BN, Haarlem, the Netherlands

ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ НАПРАВЛЯТЬ ПО АДРЕСУ:

ООО «МСД Фармасьютикалс»

ул. Тимура Фрунзе, д. 11, стр. 1

г. Москва, Россия, 119021

тел.: (495) 916-71-00

факс: (495) 916-70-94

Менеджер по работе

с регуляторными органами и фармакобезопасности

ООО «Органон» Колесникова А.В.

МЗ РФ
ФГБУ НЦЭСМП
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ
ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ
ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 9

150158