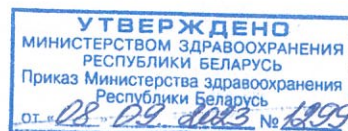


## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Эторикоксиб ФТ, 60 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой  
 Эторикоксиб ФТ, 90 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой  
 Эторикоксиб ФТ, 120 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой



### 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Эторикоксиб ФТ 60 мг: каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 60,0 мг эторикоксиба.

Эторикоксиб ФТ 90 мг: каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 90,0 мг эторикоксиба.

Эторикоксиб ФТ 120 мг: каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 120,0 мг эторикоксиба.

Полный перечень вспомогательных веществ, входящих в состав лекарственного препарата, представлен в разделе 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Эторикоксиб ФТ 60 мг: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с риской на одной стороне. Риска служит для деления таблетки на равные дозы.

Эторикоксиб ФТ 90 мг: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета.

Эторикоксиб ФТ 120 мг: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета.

### 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

#### 4.1. Показания к применению

– Для облегчения симптомов остеоартрита (ОА), ревматоидного артрита (РА), анкилозирующего спондилита, а также для ослабления боли и признаков воспаления при остром подагрическом артрите взрослым и подросткам в возрасте 16 лет и старше.

– Для краткосрочного лечения боли умеренной интенсивности после стоматологической операции взрослым и подросткам в возрасте 16 лет и старше.

Решение о назначении селективного ингибитора ЦОГ-2 должно основываться на оценке всех индивидуальных рисков для пациента (см. разделы 4.3 и 4.4).

#### 4.2. Режим дозирования и способ применения

##### *Режим дозирования*

Поскольку риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений при применении эторикоксиба может повышаться при увеличении дозы и длительности применения, следует использовать минимальные эффективные дозы на протяжении максимально короткого периода времени. Следует периодически переоценивать необходимость облегчения симптомов и ответ на проводимое лечение, особенно у пациентов с остеоартритом (см. разделы 4.3, 4.4, 4.8 и 5.1).

*Остеоартрит (ОА)*

Рекомендуемая доза составляет 30 мг один раз в сутки. У некоторых пациентов при недостаточном облегчении симптомов увеличение дозы до 60 мг один раз в сутки может повысить эффективность. При отсутствии достаточного терапевтического эффекта следует рассмотреть другие варианты лечения.

#### *Ревматоидный артрит (РА)*

Рекомендуемая доза составляет 60 мг один раз в сутки. У некоторых пациентов при недостаточном облегчении симптомов увеличение дозы до 90 мг один раз в сутки может усиливать терапевтический эффект. После того, как состояние пациента клинически стабилизируется, может быть целесообразным снижение дозы до 60 мг один раз в сутки. При отсутствии достаточного терапевтического эффекта следует рассмотреть другие варианты лечения.

#### *Анкилозирующий спондилит*

Рекомендуемая доза составляет 60 мг один раз в сутки. У некоторых пациентов при недостаточном облегчении симптомов увеличение дозы до 90 мг один раз в сутки может усиливать терапевтический эффект. После того, как состояние пациента клинически стабилизируется, может быть целесообразным снижение дозы до 60 мг один раз в сутки. При отсутствии достаточного терапевтического эффекта следует рассмотреть другие варианты лечения.

#### *Состояния, сопровождающиеся острой болью*

Эторикоксиб следует применять только в период острого болевого синдрома.

#### *Острый подагрический артрит*

Рекомендуемая доза составляет 120 мг один раз в сутки. В клинических исследованиях для лечения острого подагрического артрита эторикоксиб применяли в течение 8 дней.

#### *Послеоперационная боль в стоматологии*

Рекомендуемая доза составляет 90 мг один раз в сутки на протяжении максимум 3 дней. Некоторым пациентам может потребоваться дополнительное послеоперационное обезболивание в дополнение к эторикоксибу в течение трехдневного периода лечения.

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

Следовательно:

- доза при ОА не должна превышать 60 мг в сутки;
- доза при РА и анкилозирующем спондилите не должна превышать 90 мг в сутки;
- доза при острой подагре не должна превышать 120 мг в сутки, а лечение проводится на протяжении максимум 8 дней.
- доза при острой боли после стоматологической операции не должна превышать 90 мг в сутки, а лечение проводится на протяжении максимум 3 дней.

#### Особые группы пациентов

##### *Пациенты пожилого возраста*

Нет необходимости в коррекции дозы для пациентов пожилого возраста. Как и при применении других препаратов у пациентов пожилого возраста, следует соблюдать осторожность (см. раздел 4.4).

##### *Пациенты с нарушением функции печени*

Независимо от показаний к применению препарата у пациентов с нарушениями функции печени легкой степени тяжести (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью), не следует превышать дозу 60 мг один раз в сутки. У пациентов с нарушениями функции печени умеренной степени тяжести (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью), независимо от показаний к применению препарата, не следует превышать дозу 30 мг один раз в сутки.

Клинический опыт применения препарата ограничен, в частности, у пациентов с нарушениями функции печени умеренной тяжести, поэтому рекомендовано соблюдать осторожность. Клинический опыт применения препарата у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (оценка по шкале Чайлд-Пью  $\geq 10$ ) отсутствует, поэтому препарат противопоказан для применения у таких пациентов (см. разделы 4.3, 4.4 и 5.2).



*Пациенты с нарушением функции почек*

Для пациентов с клиренсом креатинина  $\geq 30$  мл/мин коррективка дозы не требуется (см. раздел 5.2). Применение эторикоксиба у пациентов с клиренсом креатинина  $<30$  мл/мин противопоказано (см. разделы 4.3 и 4.4).

*Дети*

Эторикоксиб противопоказан детям и подросткам до 16 лет (см. раздел 4.3).

**Способ применения**

Для приема внутрь. Препарат можно принимать независимо от приема пищи. Эффект наступает быстрее, если препарат принимают перед приемом пищи, что следует учитывать при необходимости быстрого ослабления симптомов.

**4.3. Противопоказания**

- Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Активная пептическая язва или желудочно-кишечное кровотечение.
- Пациенты, у которых возникали бронхоспазм, острый ринит, назальные полипы, ангионевротический отек, крапивница или другие аллергические реакции после приема ацетилсалициловой кислоты или НПВП (нестероидных противовоспалительных препаратов), включая ингибиторы ЦОГ-2 (циклооксигеназы-2).
- Беременность и лактация (см. разделы 4.6 и 5.3).
- Тяжелые нарушения функции печени (сывороточный альбумин  $<25$  г/л или  $\geq 10$  баллов по шкале Чайлд-Пью).
- Установленный почечный клиренс креатинина  $<30$  мл/мин.
- Дети и подростки до 16 лет.
- Воспалительное заболевание кишечника.
- Застойная сердечная недостаточность (NYHA II-IV).
- Пациенты с артериальной гипертензией, у которых показатели артериального давления постоянно выше 140/90 мм рт. ст. и не контролируются в достаточной мере.
- Установленная ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических артерий и/или сердечно-сосудистое заболевание.

**4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении***Влияние на желудочно-кишечный тракт*

У пациентов, получавших эторикоксиб, возникали осложнения со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта (перфорации, язвы или кровотечения), которые приводили к летальному исходу.

Рекомендуется с осторожностью применять НПВП при лечении пациентов с высоким риском развития осложнений со стороны ЖКТ: пожилых людей, пациентов, одновременно принимающих любые другие НПВП или ацетилсалициловую кислоту, или пациентов с такими заболеваниями ЖКТ в анамнезе, как язва или желудочно-кишечное кровотечение.

При одновременном приеме эторикоксиба с ацетилсалициловой кислотой (даже в низких дозах) увеличивается риск развития нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта (язвы ЖКТ или другие желудочно-кишечные осложнения). В длительных клинических исследованиях не наблюдалось выраженного отличия относительно безопасности для ЖКТ при применении селективного ингибитора ЦОГ-2 + ацетилсалициловая кислота и НПВП + ацетилсалициловая кислота (см. раздел 5.1).

*Влияние на сердечно-сосудистую систему*

Клинические исследования указывают на то, что применение селективных ингибиторов ЦОГ-2 может быть связано с риском возникновения тромботических осложнений (особенно инфаркта миокарда и инсульта), при сравнении с плацебо и некоторыми НПВП.

Поскольку риск сердечно-сосудистых осложнений может повышаться с увеличением дозы и длительности применения эторикоксиба, препарат следует применять в минимальной эффективной дозе на протяжении максимально короткого периода времени. Следует периодически переоценивать необходимость облегчения симптомов и ответ на проводимое лечение, особенно у пациентов с остеоартритом (см. разделы 4.2, 4.3, 4.8 и 5.1).

Пациентам с выраженными факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений (артериальной гипертензией, гиперлипидемией, сахарным диабетом, курением) следует проводить лечение эторикоксибом только после тщательного рассмотрения такой возможности (см. раздел 5.1).

Селективные ингибиторы ЦОГ-2 не являются заменителями ацетилсалициловой кислоты для профилактики тромбозомболических заболеваний из-за отсутствия у них антиагрегантного действия. Следовательно, нельзя прекращать применение антиагрегантных препаратов (см. разделы 4.5 и 5.1).

#### *Влияние на почки*

Почечные простагландины могут играть компенсаторную роль в поддержании почечной перфузии. Поэтому при нарушении перфузии почек прием эторикоксиба может вызвать снижение образования простагландинов и, в следствие этого - снижение почечного кровотока и нарушение функции почек. Риск такой реакции наиболее высок у пациентов с уже имеющимся значительным нарушением функции почек, декомпенсированной сердечной недостаточностью или циррозом печени. Следует рассмотреть возможность мониторинга функции почек у таких пациентов.

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

Как и при применении других препаратов, ингибирующих синтез простагландинов, у некоторых пациентов, принимающих эторикоксиб, наблюдались задержка жидкости, отеки и артериальная гипертензия. Все НПВП, включая эторикоксиб, могут приводить к возникновению или рецидиву застойной сердечной недостаточности. Для получения информации о дозозависимом ответе на эторикоксиб см. раздел 5.1. С осторожностью препарат назначают пациентам, у которых в анамнезе сердечная недостаточность, нарушение функции левого желудочка или артериальная гипертензия, а также пациентам с отеками, возникшими по любой другой причине. При клинических признаках ухудшения состояния этих пациентов, следует принять соответствующие меры, включая отмену эторикоксиба.

Применение эторикоксиба, особенно в высоких дозах, может сопровождаться более частой и тяжелой артериальной гипертензией, чем применение некоторых других НПВП и селективных ингибиторов ЦОГ-2. Следовательно, перед началом лечения эторикоксибом необходимо контролировать артериальную гипертензию (см. раздел 4.3), и особое внимание следует уделить мониторингу артериального давления во время лечения эторикоксибом. Артериальное давление следует контролировать в течение двух недель после начала лечения, а затем периодически. Если артериальное давление значительно повышается, следует рассмотреть возможность альтернативного лечения.

#### *Влияние на печень*

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

Следует наблюдать за состоянием всех пациентов с симптомами и/или признаками нарушения функции печени, а также пациентов с патологическими показателями функции печени. При появлении признаков печеночной недостаточности или обнаружении стойких патологических изменений показателей функции печени (в три раза превышающих верхнюю границу нормы), эторикоксиб следует отменить.

УТВЕРЖДЕНО  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

### *Общие указания*

Если во время лечения у пациентов наблюдается ухудшение функции какой-либо системы органов, описанных выше, следует принять соответствующие меры и рассмотреть вопрос об отмене эторикоксиба. Соответствующее медицинское наблюдение следует проводить при применении эторикоксиба пожилыми людьми и пациентами с почечной, печеночной или сердечной дисфункцией.

С осторожностью следует начинать лечение эторикоксибом пациентам с дегидратацией. Перед началом терапии эторикоксибом рекомендуется провести регидратацию.

О возникновении серьезных кожных реакций, некоторые из которых заканчиваются летальным исходом, включая эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, очень редко сообщалось в связи с применением НПВП и некоторых селективных ингибиторов ЦОГ-2 во время постмаркетингового наблюдения (см. раздел 4.8). Пациенты подвергаются наибольшему риску развития таких реакций на ранних этапах лечения, причем появление реакции начинается в большинстве случаев в течение первого месяца лечения. Сообщалось о серьезных реакциях гиперчувствительности (таких как анафилаксия и ангионевротический отек) у пациентов, получавших эторикоксиб (см. раздел 4.8). Некоторые селективные ингибиторы ЦОГ-2 могут повышать риск возникновения кожных реакций у пациентов с аллергической реакцией к какому-либо препарату в анамнезе. Эторикоксиб следует отменить при первых проявлениях кожной сыпи, поражений слизистых оболочек или любых других признаков гиперчувствительности.

Эторикоксиб может подавлять проявления лихорадки или других признаков инфекции.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении эторикоксиба с варфарином или другими пероральными антикоагулянтами (см. раздел 4.5).

Применение эторикоксиба, как и любого другого лекарственного препарата, ингибирующего синтез циклооксигеназы/простагландина, не рекомендуется женщинам, планирующим беременность (см. разделы 4.6, 5.1 и 5.3).

### Вспомогательные вещества

Препарат Эторикоксиб ФТ содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на таблетку, то есть по сути не содержит натрия.

## **4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

### ***Фармакодинамические взаимодействия***

#### *Пероральные антикоагулянты*

У пациентов, состояние которых стабилизировано постоянным применением варфарина, прием эторикоксиба в дозе 120 мг в сутки сопровождается увеличением примерно на 13% протромбинового времени международного нормализованного отношения (МНО). Поэтому у пациентов, получающих пероральные антикоагулянты, следует тщательно контролировать показатели протромбинового времени МНО, особенно в первые дни приема эторикоксиба или при изменении его дозы (см. раздел 4.4).

#### *Диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и антагонисты ангиотензина II*

НПВП могут ослаблять эффект диуретиков и других гипотензивных препаратов. У некоторых пациентов с нарушением функции почек (например, у пациентов с дегидратацией или у пожилых пациентов с нарушением функции почек) одновременное применение ингибитора АПФ или антагониста ангиотензина II и препаратов, ингибирующих циклооксигеназу, может приводить к последующему ухудшению функции почек, включая возможную острую почечную недостаточность, что обычно носит обратимый характер. Следует учитывать возможность возникновения таких взаимодействий у пациентов, принимающих эторикоксиб одновременно с ингибиторами АПФ или антагонистами ангиотензина II. Поэтому комбинацию следует назначать с



осторожностью, особенно пациентам пожилого возраста. Пациенты должны получать достаточное количество жидкости, а также следует уделить внимание мониторингу функции почек в начале комбинированной терапии и периодически в дальнейшем.

#### *Ацетилсалициловая кислота*

В исследовании с участием здоровых добровольцев применение эторикоксиба 120 мг один раз в сутки не влияло на антиагрегантную активность ацетилсалициловой кислоты (81 мг один раз в сутки) в условиях равновесного состояния. Эторикоксиб можно применять одновременно с ацетилсалициловой кислотой в дозах, используемых для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ацетилсалициловая кислота в низких дозах). Однако одновременный прием низких доз ацетилсалициловой кислоты с эторикоксибом может приводить к повышению частоты возникновения язв желудочно-кишечного тракта или других осложнений по сравнению с монотерапией эторикоксибом. Не рекомендуется одновременный прием эторикоксиба с ацетилсалициловой кислотой в дозах, превышающих установленные, для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, а также с другими НПВП (см. разделы 5.1 и 4.4).

#### *Циклоспорин и такролимус*

Хотя взаимодействие этих препаратов с эторикоксибом не изучалось, одновременный прием циклоспорина или такролимуса с любым НПВП может усилить нефротоксический эффект циклоспорина или такролимуса. Следует контролировать функцию почек при одновременном применении эторикоксиба с любым из этих препаратов.

#### ***Фармакокинетические взаимодействия***

##### Влияние эторикоксиба на фармакокинетику других препаратов

#### *Литий*

НПВП снижают выведение лития почками и, следовательно, повышают уровень лития в плазме. При необходимости проводят тщательный контроль уровней лития в крови и корректируют его дозу в период одновременного применения этих препаратов, а также при прекращении применения НПВП.

#### *Метотрексат*

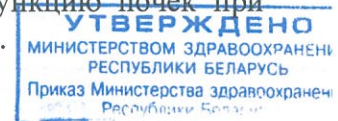
В двух исследованиях изучались эффекты эторикоксиба при применении в дозах 60 мг, 90 мг или 120 мг один раз в сутки в течение семи дней пациентами, получавшими метотрексат в дозах от 7,5 мг до 20 мг один раз в неделю при ревматоидном артрите. Эторикоксиб в дозе 60 мг и 90 мг не влиял на концентрацию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

#### *Пероральные контрацептивы*

Эторикоксиб в дозе 60 мг при одновременном применении с пероральными контрацептивами, содержащими 35 мкг этинилэстрадиола (ЭЭ) и 0,5–1 мг норэтиндрона, в течение 21 дня приводил к повышению равновесного значения  $AUC_{0-24}$  ЭЭ на 37%. Эторикоксиб в дозе 120 мг, введенный с теми же пероральными контрацептивами одновременно или с интервалом 12 часов, повышал равновесное значение  $AUC_{0-24}$  ЭЭ на 50–60%. Такое повышение концентрации ЭЭ следует учитывать при выборе перорального контрацептива, который будет применяться одновременно с эторикоксибом. Увеличение уровня воздействия ЭЭ может увеличить частоту возникновения нежелательных явлений, связанных с применением пероральных контрацептивов (например, тромбоз вен у женщин из группы риска).

#### *Заместительная гормональная терапия (ЗГТ)*

При приеме эторикоксиба в дозе 120 мг с гормонзамещающими препаратами, включающими конъюгированные эстрогены (Премарин 0,625 мг) в течение 28 дней увеличилось среднее равновесное значение  $AUC_{0-24}$  неконъюгированного эстрогена (на



41%), эквилина (на 76%) и 17- $\beta$ -эстрадиола (на 22%). Влияние доз эторикоксиба, рекомендованных для длительного применения (30, 60 и 90 мг), не изучалось. Эторикоксиб в дозе 120 мг снижал менее чем на половину экспозицию ( $AUC_{0-24}$ ) эстрогенных компонентов препарата Премарин по сравнению с монотерапией препаратом Премарин; дозу последнего повышали с 0,625 до 1,25 мг. Клиническое значение таких повышений доз неизвестно, а более высокие дозы препарата Премарин в комбинации с эторикоксибом не изучались. Следует принимать во внимание такие повышения концентрации эстрогенов при выборе гормональной терапии в постменопаузе при одновременном применении эторикоксиба, поскольку повышение экспозиции эстрогенов может увеличить риск возникновения нежелательных явлений при заместительной гормонотерапии.

#### *Преднизон/преднизолон*

В исследованиях лекарственного взаимодействия эторикоксиб не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику преднизона/преднизолона.



#### *Дигоксин*

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

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

#### *Влияние эторикоксиба на препараты, метаболизирующиеся изоферментами системы CYP*

На основании исследований *in vitro* не ожидается ингибирование эторикоксибом цитохромов P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4. В исследовании с участием здоровых добровольцев ежедневный прием эторикоксиба в дозе 120 мг не повлиял на активность печеночного CYP3A4 по данным эритромицинового дыхательного теста.

#### Влияние других препаратов на фармакокинетику эторикоксиба

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

#### *Кетоконазол*

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

#### *Вориконазол и миконазол*

Одновременное применение вориконазола перорально, либо миконазола в виде орального геля для местного применения, которые являются сильными ингибиторами CYP3A4, с эторикоксибом вызывало небольшое увеличение экспозиции эторикоксиба, но на основании опубликованных данных, это не является клинически значимым.

#### *Рифампицин*

Одновременное применение эторикоксиба с рифампицином, мощным индуктором ферментов СYP, приводило к снижению концентрации эторикоксиба в плазме крови на 65%. Такое взаимодействие может сопровождаться рецидивом симптомов при совместном применении эторикоксиба с рифампицином. В то время как эти данные могут указывать на необходимость повышения дозы, не рекомендовано применять эторикоксиб в дозах, превышающих указанные для каждого показания, поскольку не изучалось комбинированное применение рифампицина и эторикоксиба в таких дозах (см. раздел 4.2).

#### *Антациды*

Антацидные препараты не оказывают клинически значимого влияния на фармакокинетику эторикоксиба.

#### **4.6. Фертильность, беременность и лактация**

##### ***Беременность***

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

Сообщалось о случаях нарушения функции почек плода, что приводило к уменьшению объема околоплодных вод (олигогидрамнион) у беременных женщин, получавших нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) на 20-й неделе беременности или позже. В некоторых случаях это может привести к нарушению функции почек у новорожденного. Такие эффекты могут возникать вскоре после начала лечения НПВП; олигогидрамнион часто обратим после прекращения лечения. Не рекомендуется применять препарат беременным после 20 недель беременности.

Применение эторикоксиба противопоказано в период беременности (см. раздел 4.3). Если беременность наступила в период лечения, эторикоксиб необходимо отменить.

##### ***Лактация***

Неизвестно, проникает ли эторикоксиб в грудное молоко у женщин. Известно, что у крыс препарат выделяется с молоком. Применение эторикоксиба в период грудного вскармливания противопоказано (см. разделы 4.3 и 5.3).

##### ***Фертильность***

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

#### **4.7. Влияние на способность управлять автотранспортом и другими механизмами**

Пациентам, которые испытывают головокружение или сонливость после приема эторикоксиба, следует воздержаться от управления автотранспортом или работы с механизмами.

#### **4.8. Нежелательные реакции**

##### ***Резюме профиля безопасности***

Безопасность применения эторикоксиба оценивалась в клинических исследованиях, включающих 9 295 участников, в том числе 6 757 пациентов с ОА, РА, хронической болью в пояснице или анкилозирующим спондилитом (примерно 600 пациентов с ОА или РА получали лечение в течение одного года или дольше).

В клинических исследованиях профиль нежелательных реакций был одинаковым у пациентов с ОА или РА, принимавших эторикоксиб в течение одного года или дольше.

В клиническом исследовании пациенты с острым подагрическим артритом получали эторикоксиб в дозе 120 мг один раз в сутки в течение 8 дней. Профиль нежелательных



реакций в этом исследовании в целом был аналогичен таковому в комбинированных исследованиях ОА, РА и хронической боли в пояснице.

В программе оценки безопасности для сердечно-сосудистой системы, которая включала объединенные данные трех активно-контролируемых исследований, 17 412 пациентов с ОА или РА принимали эторикокиб (60 мг или 90 мг) на протяжении, в среднем, 18 месяцев. Данные по безопасности и подробности этой программы представлены в разделе 5.1.

В клинических исследованиях острой послеоперационной боли, связанной с проведением стоматологической операции, с участием 614 пациентов, получавших эторикокиб (90 мг или 120 мг), профиль нежелательных реакций в этих исследованиях в целом был аналогичен таковому в комбинированных исследованиях ОА, РА и хронической боли в пояснице.

#### **Перечень нежелательных реакций**

О следующих нежелательных реакциях сообщалось с большей частотой при применении препарата, чем плацебо, в клинических исследованиях при участии пациентов с ОА, РА, хронической болью в пояснице или анкилозирующим спондилитом, получавших эторикокиб в дозе 30 мг, 60 мг или 90 мг в течение 12 недель, в исследованиях программы MEDAL на протяжении 3,5 лет; в краткосрочных исследованиях острой боли на протяжении 7 дней; а также в течение постмаркетингового периода (таблица 1):

Таблица 1 – Перечень нежелательных реакций

Класс системы органов	Нежелательные реакции	Частота возникновения *
<i>Инфекции и инвазии</i>	Альвеолярный остит	Часто
	Гастроэнтерит, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей	Нечасто
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	Анемия (преимущественно в результате желудочно-кишечного кровотечения), лейкопения, тромбоцитопения	Нечасто
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	Реакции гиперчувствительности † <sup>В</sup>	Нечасто
	Ангioneвротический отек / анафилактические/анафилактоидные реакции, включая шок †	Редко
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	Отеки / задержка жидкости	Часто
	Повышение или снижение аппетита, увеличение массы тела	Нечасто
<i>Психические нарушения</i>	Беспокойство, депрессия, снижение ясности ума, галлюцинации †	Нечасто
	Спутанность сознания †, беспокойство †	Редко
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Головокружение, головная боль	Часто
	Дисгевзия, бессонница, парестезия / гипестезия, сонливость	Нечасто
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	Нечеткость зрения, конъюнктивит	Нечасто
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта</i>	Шум в ушах, вертиго	Нечасто
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	Сердцебиение, аритмия †	Часто
	Фибрилляция предсердий, тахикардия †, застойная сердечная	Нечасто

	недостаточность, неспецифические изменения ЭКГ, стенокардия †, инфаркт миокарда §	
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	Гипертензия	Часто
	Приливы крови, острое нарушение мозгового кровообращения §, транзиторная ишемическая атака, гипертонический криз †, васкулит †	Нечасто
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	Бронхоспазм †	Часто
	Кашель, одышка, носовое кровотечение	Нечасто
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	Боль в животе	Очень часто
	Запор, метеоризм, гастрит, изжога / кислотный рефлюкс, диарея, диспепсия / дискомфорт в эпигастральной области, тошнота, рвота, эзофагит, язва полости рта	Часто
	Вздутие живота, изменение характера перистальтики кишечника, сухость во рту, гастродуоденальная язва, пептические язвы, включая гастроинтестинальную перфорацию и кровотечение, синдром раздраженного кишечника, панкреатит †	Нечасто
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	Повышение уровня АЛАТ, повышение уровня АСТ	Часто
	Гепатит †	Редко
	Печеночная недостаточность †, желтуха †	Редко †
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	Экхимоз	Часто
	Отек лица, кожный зуд, сыпь, эритема †, крапивница †	Нечасто
	Синдром Стивенса-Джонсона †, токсический эпидермальный некролиз †, стойкая лекарственная эритема †	Редко †
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	Мышечные судороги / спазмы, скелетно-мышечная боль / скованность	Нечасто
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	Протеинурия, повышение уровня креатинина в сыворотке крови, почечная недостаточность † (см. раздел 4.4)	Нечасто
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	Астения / утомляемость, гриппоподобное заболевание	Часто
	Боль в груди	Нечасто
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	Повышение уровня азота мочевины крови, повышение активности креатинфосфокиназы, гиперкалиемия, повышение	Нечасто

**УТВЕРЖДЕНО**  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

	содержания мочевой кислоты	
	Снижение уровня натрия в крови	Редко

\* Категория частоты: определяется для каждой нежелательной реакции по частоте, указанной в базе данных клинических испытаний: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто (от  $\geq 1/100$  до  $<1/10$ ), нечасто (от  $\geq 1/1000$  до  $<1/100$ ), редко (от  $\geq 1/10\ 000$  до  $<1/1000$ ), очень редко ( $<1/10\ 000$ ).

‡ Эта нежелательная реакция была выявлена в ходе постмаркетингового исследования. Ее сообщаемая частота была оценена на основе самой высокой частоты, наблюдаемой в данных клинических исследований, объединенных по показаниям и дозе.

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

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

§ Основываясь на анализе длительных плацебо- и активно-контролируемых клинических исследований, при применении селективных ингибиторов ЦОГ-2 существует повышенный риск возникновения серьезных артериальных тромбозов, включая инфаркт миокарда и инсульт. Согласно имеющимся данным, абсолютный риск возникновения таких явлений не превышает 1% в год (редко).

Сообщалось о следующих серьезных нежелательных реакциях, связанных с применением НПВП, возможность возникновения которых нельзя исключить при приеме эторикокиба: нефротоксичность, включая интерстициальный нефрит и нефротический синдром.

#### Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь

220037, Минск, Товарищеский пер., 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242-00-29; факс +375 (17) 242-00-29

Эл. почта: [rcpl@rceth.by](mailto:rcpl@rceth.by), [rceth@rceth.by](mailto:rceth@rceth.by)

<https://www.rceth.by>



Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 (800) 550 99 03

Электронная почта: [pharm@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.gov.ru)

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://roszdravnadzor.gov.ru/>

#### 4.9. Передозировка

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

В случае передозировки целесообразно применять обычные поддерживающие меры, такие как удаление неабсорбированного препарата из желудочно-кишечного тракта, вести клинический мониторинг и, при необходимости, проводить поддерживающую терапию. Эторикоксиб не подвергается гемодиализу; неизвестно, удаляется ли эторикоксиб при перитонеальном диализе.



## 5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### 5.1. Фармакодинамические свойства

**Фармакотерапевтическая группа:** Противовоспалительные и противоревматические препараты. Нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты.

**Код АТХ:** M01AH05.

#### *Механизм действия*

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

В ходе клинических исследований препарат вызывал дозозависимое ингибирование ЦОГ-2 без ингибирования ЦОГ-1 при применении в дозах до 150 мг в сутки. Эторикоксиб не ингибирует синтез простагландинов желудка и не влияет на функцию тромбоцитов.

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

#### *Клиническая эффективность и безопасность*

##### Эффективность

У пациентов с остеоартритом (ОА) эторикоксиб при применении в дозе 60 мг один раз в день обеспечивал значительное 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 12-недельного периода лечения (при использовании сходных методов оценки). В исследовании, проводимом с целью определения оптимальной дозы, эторикоксиб при применении в дозе 60 мг продемонстрировал значительно более выраженное улучшение, чем в дозе 30 мг, для всех 3 основных конечных точек в течение 6 недель лечения. Доза 30 мг не изучалась при остеоартрите 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 значительное уменьшение боли и воспаления, так и улучшение подвижности. В исследованиях, оценивающих дозу 60 мг и 90 мг, эти положительные эффекты сохранялись в течение периода лечения продолжительностью 12 недель. В исследовании, оценивающем дозу 60 мг по сравнению с дозой 90 мг, эторикоксиб 60 мг один раз в день и 90 мг один раз в день были более эффективны, чем

плацебо. Доза 90 мг превосходила дозу 60 мг для общей оценки боли у пациентов (визуальная аналоговая шкала 0-100 мм) со средним улучшением -2,71 мм (95% ДИ: -4,98 мм, -0,45 мм).

У пациентов в период приступов острого подагрического артрита, эторикоксиб при применении в дозе 120 мг один раз в день 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 три раза в день. Уменьшение боли наблюдалось уже через четыре часа после начала лечения.

У пациентов с анкилозирующим спондилитом эторикоксиб при применении в дозе 90 мг один раз в день обеспечивал значительное уменьшение боли в позвоночнике, воспаления, скованности и улучшение функции. Клиническая эффективность эторикоксиба наблюдалась уже на второй день лечения и сохранялась в течение всего периода лечения продолжительностью 52 недели. Во втором исследовании, сравнивающем эторикоксиб в дозе 60 мг и 90 мг, эторикоксиб в дозе 60 мг один раз в сутки и 90 мг один раз в сутки продемонстрировал аналогичную эффективность по сравнению с ежедневным применением напроксена 1000 мг. Среди лиц, принимавших 60 мг в день в течение 6 недель и не получивших адекватный ответ организма на терапию, повышение дозы до 90 мг в сутки улучшило оценку интенсивности боли в позвоночнике (визуально-аналоговая шкала 0-100 мм) по сравнению с продолжением приема по 60 мг в сутки со средним улучшением -2,70 мм (95% ДИ: -4,88 мм, -0,52 мм).

В клиническом исследовании оценки послеоперационной зубной боли, эторикоксиб в дозе 90 мг назначали один раз в сутки в течение трех дней. В подгруппе пациентов с умеренной болью на исходном уровне 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 ч (TOPAR6). Доля пациентов, которым потребовались обезболивающие препараты немедленного действия в течение первых 24 ч после приема исследуемого препарата, 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 среднее начало действия (ощутимое уменьшение боли) при применении эторикоксиба в дозе 90 мг составило 28 мин после приема препарата.

#### Безопасность

*Многонациональная долгосрочная программа лечения артрита эторикоксибом и диклофенаком (MEDAL)*



Программа MEDAL представляла собой проспективную программу оценки безопасности для сердечно-сосудистой (СС) системы, включающую объединенные данные трех рандомизированных двойных слепых исследований, контролируемых активным препаратом сравнения, - исследования MEDAL, EDGE II и EDGE.

Исследование MEDAL представляло собой исследование исходов сердечно-сосудистых заболеваний, длительность которого определялась достижением конечных точек (СС явлений), включавшее 17804 пациента с ОА и 5700 пациентов с РА, получавших эторикоксиб 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 были зарегистрированы 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/сут (в 1,5 раза больше дозы, рекомендуемой при

ОА), или диклофенак в дозе 150 мг/сут в течение 9,1 месяца в среднем (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 течение 19,2 месяцев в среднем (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 до включения в исследование. В исследованиях разрешалось применять гастропротекторы и низкие дозы аспирина.

#### Общая безопасность

Достоверных различий между эторикокибом и диклофенаком в отношении частоты развития тромботических сердечно-сосудистых осложнений обнаружено не было. Кардиоренальные нежелательные эффекты чаще наблюдались при назначении эторикокиба, чем при назначении диклофенака; данный эффект был дозозависимым (отдельные результаты представлены ниже). Нежелательные реакции со стороны ЖКТ и печени значительно чаще наблюдались при приеме диклофенака, чем при приеме эторикокиба. Частота нежелательных реакций в исследованиях EDGE и EDGE II, а также нежелательных реакций, признанных серьезными или потребовавших отмены лечения, в исследовании MEDAL была выше при приеме эторикокиба, чем при приеме диклофенака.

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

Частота подтвержденных серьезных тромботических сердечно-сосудистых нежелательных реакций (включавших сердечные, цереброваскулярные и периферические сосудистые реакции) была сопоставимой между группами, получавшими эторикокиб или диклофенак (данные приведены в таблице 2). По частоте возникновения тромботических явлений не было выявлено статистически значимых различий между эторикокибом и диклофенаком во всех проанализированных подгруппах, включая категории пациентов по диапазону исходного сердечно-сосудистого риска. Относительный риск подтвержденных серьезных тромботических нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы был схожим для эторикокиба (при приеме в дозе 60 мг или 90 мг) и диклофенака (при приеме в дозе 150 мг).

Таблица 2 - Частота подтвержденных тромботических сердечно-сосудистых явлений (Программа MEDAL)

	Эторикокиб (N=16 819) 25 836 пациенто- лет	Диклофенак (N=16 483) 24 766 пациенто- лет	Сравнение между видами лечения
	Частота <sup>1</sup> (95% ДИ)	Частота <sup>1</sup> (95% ДИ)	Относительный риск (95% ДИ)
<b>Подтвержденные тромботические сердечно-сосудистые серьезные нежелательные явления</b>			
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)
<b>Подтвержденные сердечные явления</b>			
При выполнении	0,71 (0,61, 0,82)	0,78 (0,68, 0,90)	0,90 (0,74, 1,10)

**УТВЕРЖДЕНО**  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Республика Беларусь  
Министерство здравоохранения  
Республики Беларусь

требований протокола			
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)

<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 НПВС >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.



Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, как 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 эторикокиб 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 эторикокиба 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 эторикокиба и 4,96 для диклофенака в исследовании MEDAL; 9,12 для эторикокиба и 12,28 для диклофенака в исследовании EDGE; и 3,71 для эторикокиба и 4,81 для диклофенака в исследовании EDGE II.

*Результаты 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 эторикокиба в сравнении с диклофенаком. Достоверных различий между эторикокибом 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 эторикокибом и диклофенаком. Преимущество эторикокиба 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 эторикокиба 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 эторикокиба и диклофенака соответственно.

Частота подтвержденных нежелательных явлений со стороны нижних отделов ЖКТ (перфорация тонкого или толстого кишечника, непроходимость или кровотечение) достоверно не различалась для эторикокиба и диклофенака.

*Результаты оценки безопасности в отношении печени в Программе MEDAL*

Эторикокиб 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 эторикокиб, 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 эторикокиба и 1,84 для диклофенака ( $p < 0,001$  для эторикокиба 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 эторикокиб 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 эторикокиб в дозе  $\geq 60$

мг, плацебо или НПВС, 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 НПВС, ингибирующими ЦОГ-1, и селективными ингибиторами ЦОГ-2 может иметь клиническое значение у пациентов из группы риска развития тромбозомболических явлений. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 подавляют образование системного (и, возможно, эндотелиального) простаглицина, 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 оценивалось влияние 15-дневной терапии эторикоксибом (90 мг), целекоксибом (200 мг 2 раза/сут), напроксеном (500 мг 2 раза/сут) и плацебо на выведение натрия почками, артериальное давление и другие показатели функции почек у пациентов в возрасте от 60 до 85 лет, соблюдающих диету с содержанием натрия 200 мг-экв/сут. Эторикоксиб, целекоксиб и напроксен через 2 недели лечения оказывали схожее влияние на выведение натрия почками. Все активные препараты сравнения приводили к повышению 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 систолического АД по сравнению с исходным уровнем: эторикоксиб – 7,7 мм рт.ст., целекоксиб – 2,4 мм рт.ст., напроксен – 3,6 мм рт.ст.).



## 5.2. Фармакокинетические свойства

### Абсорбция

Эторикоксиб хорошо всасывается при пероральном приеме. Абсолютная биодоступность составляет около 100%. После приема 120 мг один раз в сутки до достижения равновесного состояния максимальная концентрация в плазме (среднее геометрическое значение  $C_{max} = 3,6$  мкг/мл) наблюдается приблизительно через 1 час ( $T_{max}$ ) после приема взрослыми натощак. Среднее геометрическое значение площади под кривой ( $AUC_{0-24}$ ) составляет 37,8 мкг·ч/мл. Фармакокинетика эторикоксиба линейна во всем диапазоне клинических доз.

При приеме эторикоксиба в дозе 120 мг во время еды (еда с высоким содержанием жиров) не наблюдалось клинически значимого влияния на степень абсорбции. Скорость абсорбции изменялась, что характеризовалось снижением  $C_{max}$  на 36% и увеличением  $T_{max}$  на 2 часа. Такие данные не являются клинически значимыми. В клинических исследованиях эторикоксиб принимали независимо от приема пищи.

### Распределение

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

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

### Метаболизм

Эторикоксиб активно метаболизируется, менее 1% дозы выводится с мочой в виде исходного препарата. Основной путь метаболизма – это формирование 6'-гидроксиметильного производного путем каталиизации ферментами CYP. CYP3A4

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

У человека было идентифицировано пять метаболитов. Основным метаболитом является производное эторикоксиба б'-карбоновой кислоты, образующееся в результате дальнейшего окисления б'-гидроксиметильного производного. Эти основные метаболиты либо не демонстрируют измеримой активности, либо являются слабо активными ингибиторами ЦОГ-2. Ни один из этих метаболитов не ингибирует ЦОГ-1.

#### Элиминация

После однократного внутривенного введения 25 мг эторикоксиба, меченого радиоактивным изотопом, здоровым добровольцам, 70% радиоактивности выводилось с мочой и 20% с калом, главным образом в виде метаболитов. Менее 2% выводится в виде неизменного препарата.

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

#### Отдельные группы пациентов

##### *Пациенты пожилого возраста*

Фармакокинетика у пожилых людей (65 лет и старше) схожа с фармакокинетикой у более молодых пациентов.

##### *Пол*

Фармакокинетика эторикоксиба у мужчин и женщин одинакова.

##### *Пациенты с нарушением функции печени*

У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени тяжести (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью) при применении эторикоксиба в дозе 60 мг один раз в сутки, среднее значение AUC примерно на 16% больше, чем у здоровых лиц, при таком же режиме дозирования препарата. У пациентов с нарушениями функции печени умеренной степени тяжести (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью), при применении эторикоксиба в дозе 60 мг **через день** среднее значение AUC было таким же, как и у здоровых лиц, принимавших препарат в дозе 60 мг один раз в сутки ежедневно; применение эторикоксиба в дозе 30 мг один раз в день не изучалось в этой категории пациентов. Нет клинических или фармакокинетических данных относительно пациентов с тяжелыми формами печеночной дисфункции ( $\geq 10$  баллов по шкале Чайлд-Пью) (см. разделы 4.2 и 4.3).

##### *Пациенты с нарушением функции почек*

Фармакокинетика разовой дозы эторикоксиба 120 мг у пациентов с почечной недостаточностью средней и тяжелой степени и пациентов с терминальной стадией заболевания почек, находящихся на гемодиализе, существенно не отличалась от таковой у здоровых пациентов. Гемодиализ незначительно влияет на выведение препарата (клиренс диализа составляет около 50 мл/мин) (см. разделы 4.3 и 4.4)

##### *Дети*

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

В фармакокинетическом исследовании (n = 16), проводившемся с участием подростков (в возрасте от 12 до 17 лет), фармакокинетика у подростков с массой тела от 40 до 60 кг, принимавших эторикоксиб в дозе 60 мг один раз в сутки, и у подростков с массой тела более 60 кг, принимавших эторикоксиб в дозе 90 мг один раз в сутки, была аналогична фармакокинетике у взрослых, принимающих эторикоксиб в дозе 90 мг один раз в сутки. Безопасность и эффективность эторикоксиба у детей не установлены (см. раздел 4.2).



### 5.3. Данные доклинической безопасности

В доклинических исследованиях эторикоксиб продемонстрировал отсутствие генотоксичности. Эторикоксиб не являлся канцерогенным для мышей. У крыс развивались гепатоцеллюлярные аденомы и аденомы фолликулярных клеток щитовидной железы при дозах, более чем в 2 раза превышающих суточную дозу для человека (90 мг), исходя из системной экспозиции при ежедневном приеме на протяжении около двух лет. Гепатоцеллюлярные аденомы и аденомы фолликулярных клеток щитовидной железы, наблюдаемые у крыс, считаются следствием специфического для этого вида животных механизма, связанного с индукцией печеночных ферментов СУР. У человека эторикоксиб не вызывает индукцию печеночного фермента СУР3А.

У крыс гастроинтестинальная токсичность эторикоксиба повышалась при увеличении дозы и времени воздействия. В ходе 14-недельного исследования токсичности эторикоксиб приводил к возникновению гастроинтестинальных язв при экспозициях, превышающих таковые у человека при применении терапевтических доз. В 53- и 106-недельном исследовании токсичности также наблюдалось возникновение гастроинтестинальных язв при экспозициях, сопоставимых с таковыми у человека при применении терапевтических доз. У собак наблюдались почечные и желудочно-кишечные нарушения при введении высоких доз препарата.

Эторикоксиб не оказывал тератогенного действия в исследованиях репродуктивной токсичности, проведенных на крысах с применением дозы 15 мг/кг/сутки (это примерно в 1,5 раза выше суточной дозы для человека (90 мг), исходя из показателя системного воздействия). У кроликов повышение частоты пороков со стороны сердечно-сосудистой системы, связанное с лечением, наблюдалось при уровнях экспозиции, которые ниже клинической экспозиции суточной дозы для человека (90 мг). Однако не наблюдалось мальформаций скелета плода, связанных с лечением. У крыс и кроликов наблюдалось дозозависимое увеличение постимплантационных потерь при экспозициях, превышающих в 1,5 раза и более экспозицию у человека (см. разделы 4.3 и 4.6).

Эторикоксиб проникает в молоко кормящих крыс в концентрациях, примерно в два раза превышающих концентрации в плазме крови. Наблюдалось снижение массы тела у потомства, если кормящим самкам вводили эторикоксиб на протяжении периода лактации.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### 6.1. Перечень вспомогательных веществ

Кальция гидрофосфат безводный (E341)

Кроскармеллоза натрия (E468)

Магния стеарат

Целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ 112)

*Состав оболочки:*

Колликоат IR

Титана диоксид (E171)

Тальк

### 6.2. Несовместимость

Не применимо.

### 6.3. Срок годности

3 года.

### 6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25°C.

### 6.5. Характер и содержимое упаковки



По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной или из жесткой пленки поливинилхлоридной и гибкой упаковки на основе фольги алюминиевой. Каждые 3 (для дозировок 60 мг и 90 мг) или 1 (для дозировки 120 мг) контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем помещены в пачку из картона.

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

Нет особых требований.

**7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

ООО «Фармтехнология»

220024, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Корженевского, 22

Телефон/факс: +375 17 309 44 88, e-mail: ft@ft.by.



**8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первичной регистрации:

**10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

Общая характеристика лекарственного препарата Эторикоксиб ФТ доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет»: <https://eec.eaeunion.org>