

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Эториакс, 30 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой  
Эториакс, 60 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой  
Эториакс, 90 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой  
Эториакс, 120 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

### 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: эторикокиб.

Эториакс, 30 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 30 мг эторикокиба.

Эториакс, 60 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 60 мг эторикокиба.

Эториакс, 90 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 90 мг эторикокиба.

Эториакс, 120 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 120 мг эторикокиба.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Эториакс, 30 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые, слегка двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с фаской.

Вид на изломе: белая или почти белая шероховатая масса с пленочной оболочкой белого или почти белого цвета.

Эториакс, 60 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светлого коричневатого-желтого цвета, с фаской, с гравировкой «60» на одной стороне.

Вид на изломе: белая или почти белая шероховатая масса с пленочной оболочкой светлого коричневатого-желтого цвета.

Эториакс, 90 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, с фаской, с гравировкой «90» на одной стороне.

Вид на изломе: белая или почти белая шероховатая масса с пленочной оболочкой розового цвета.

Эториакс, 120 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые, слегка двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой коричневатокрасного цвета, с фаской, с риской на одной стороне.

Вид на изломе: белая или почти белая шероховатая масса с пленочной оболочкой коричневатокрасного цвета.

Линия разлома (риска) не предназначена для разделения таблетки.

## **4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**

### **4.1. Показания к применению**

Препарат Эториакс показан к применению взрослым и детям в возрасте от 16 лет и старше для:

- лечения хронической боли в нижней части спины;
- симптоматической терапии остеоартрита, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, боли и воспаления, связанных с острым подагрическим артритом;
- краткосрочной терапии умеренной острой боли после стоматологических операций.

Решение о применении селективного ингибитора циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) должно быть обосновано с учетом общих рисков для каждого конкретного пациента (см. разделы 4.3., 4.4.).

### **4.2. Режим дозирования и способ применения**

#### Режим дозирования

Так как риск осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы при применении селективных ингибиторов ЦОГ-2 может повышаться в зависимости от дозы и длительности терапии, препарат следует применять максимально возможным коротким курсом и в наименьшей эффективной суточной дозе. Необходимо проведение периодической оценки потребности пациента в облегчении симптомов и его реакции на проводимую терапию (см. раздел 4.4.).

#### *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 (болезнь Бехтерева)*

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*

Препарат Эториакс 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 Эториакс 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 максимальной продолжительности лечения – 3 дня.

#### Особые группы пациентов

##### *Пациенты пожилого возраста*

Коррекции дозы у пациентов пожилого возраста не требуется. Как и при применении других препаратов у пациентов пожилого возраста, при применении препарата Эториакс следует соблюдать осторожность (см. раздел 4.4.).

#### *Пациенты с нарушением функции печени*

Независимо от показания к применению препарата пациентам с нарушением функции печени легкой степени тяжести (5–6 баллов по шкале Чайлд-Пью) не следует превышать дозу 60 мг один раз в день, пациентам с нарушением 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 при применении препарата Эториакс у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести, так как клинический опыт применения эторикоксиба у данной группы пациентов ограничен. В связи с отсутствием клинического опыта применения эторикоксиба у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени ( $\geq 10$  баллов по шкале Чайлд-Пью) препарат Эториакс противопоказан для данной группы пациентов (см. разделы 4.3., 4.4., 5.1.).

#### *Пациенты с нарушением функции почек*

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

#### Дети

Эторикоксиб противопоказан для применения у детей и подростков младше 16 лет (см. раздел 4.3.).

#### Способ применения

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

### **4.3. Противопоказания**

- Гиперчувствительность к эторикоксибу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, активное желудочно-кишечное кровотечение.
- Полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, острого ринита, рецидивирующего полипоза полости носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты (АСК) или других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) (в том числе в анамнезе).
- Беременность, период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.).

- Нарушение функции печени тяжелой степени (сывороточный альбумин < 25 г/л или ≥ 10 баллов по шкале Чайлд-Пью).
- Почечная недостаточность тяжелой степени (КК < 30 мл/мин).
- Детский возраст до 16 лет.
- Воспалительные заболевания кишечника.
- Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) (II–IV функциональный класс по классификации NYHA).
- Неконтролируемая артериальная гипертензия, при которой показатели артериального давления (АД) стойко превышают 140/90 мм рт. ст.
- Подтвержденная ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических артерий и/или цереброваскулярные заболевания.
- Подтвержденная гиперкалиемия.
- Прогрессирующие заболевания почек.

#### **4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении**

##### Влияние на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ)

Отмечены случаи осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ (перфорации, язвы или кровотечения), иногда с летальным исходом, у пациентов, которые получали эторикокиб. Рекомендуется соблюдать осторожность при лечении пациентов с высоким риском развития осложнений со стороны ЖКТ при применении НПВП, в частности у пациентов пожилого возраста, пациентов, которые одновременно применяют другие НПВП, в т. ч. АСК, а также у пациентов с такими заболеваниями ЖКТ в анамнезе, как язва или желудочно-кишечное кровотечение.

Существует дополнительный риск развития нежелательных реакций (НР) со стороны ЖКТ (желудочно-кишечные язвы или другие осложнения со стороны ЖКТ) при одновременном применении эторикокиба и АСК (даже в низких дозах). В долгосрочных клинических исследованиях не наблюдалось достоверных различий в отношении безопасности для ЖКТ при применении селективных ингибиторов ЦОГ-2 в комбинации с АСК в сравнении с применением НПВП в комбинации с АСК (см. раздел 5.1.).

##### Влияние на сердечно-сосудистую (СС) систему

Результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что применение лекарственных препаратов класса селективных ингибиторов ЦОГ-2 связано с повышенным риском развития тромботических явлений (особенно инфаркта миокарда и инсульта) относительно плацебо и некоторых НПВП. Поскольку риск развития СС заболеваний при приеме селективных ингибиторов ЦОГ-2 может увеличиться при увеличении дозы и продолжительности применения, необходимо выбирать как можно

более короткую продолжительность применения и самую низкую эффективную суточную дозу. Необходимо периодически оценивать потребность пациента в симптоматическом лечении и ответ на терапию, особенно для пациентов с остеоартритом (см. разделы 4.2., 4.3., 4.8. и 5.1.).

Пациентам с известными факторами риска развития СС осложнений (такими как артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, курение) следует назначать эторикокиб только после тщательной оценки пользы и риска (см. раздел 5.1.).

Селективные ингибиторы ЦОГ-2 не являются заменой АСК при профилактике СС заболеваний, поскольку не оказывают влияния на агрегацию тромбоцитов. Поэтому не следует прекращать применение антиагрегантных препаратов (см. разделы 4.5., 5.1.).

#### Влияние на функцию почек

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

#### Задержка жидкости, отеки и артериальная гипертензия

Как и в случае применения других препаратов, ингибирующих синтез простагландинов, у пациентов, применяющих эторикокиб, наблюдались задержка жидкости, отек и артериальная гипертензия. Применение всех НПВП, включая эторикокиб, может быть связано с возникновением или рецидивом ХСН. Информация о зависимости эффекта эторикокиба от дозы приведена в разделе 5.1. Следует соблюдать осторожность при назначении эторикокиба пациентам, у которых в анамнезе имеются сердечная недостаточность, нарушение функции левого желудочка или артериальная гипертензия, а также пациентам с уже имеющимися отеками, возникшими по любой другой причине. При появлении клинических признаков ухудшения состояния у таких пациентов следует предпринять соответствующие меры, включая отмену эторикокиба.

Применение эторикокиба, особенно в высоких дозах, может быть связано с более частой и тяжелой артериальной гипертензией, чем при применении некоторых других НПВП и селективных ингибиторов ЦОГ-2. Во время лечения эторикокибом следует обратить особое внимание на контроль АД (см. раздел 4.3.), который следует осуществлять в

течение 2 недель после начала лечения и периодически в дальнейшем. При значительном повышении АД необходимо рассмотреть альтернативное лечение.

#### Влияние на функцию печени

В клинических исследованиях продолжительностью до 1 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 аспаратаминотрансферазы (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 выявления постоянных отклонений показателей функции печени (в три раза выше верхней границы нормы) применение эторикоксиба должно быть прекращено.

#### Общие указания

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

С осторожностью следует начинать применение эторикоксиба у пациентов с дегидратацией. Перед началом применения эторикоксиба рекомендуется провести регидратацию.

Во время пострегистрационного 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 4.8.). Риск развития таких реакций наиболее высок в начале терапии, в большинстве случаев в течение первого месяца лечения. Сообщалось о развитии серьезных реакций гиперчувствительности, таких как анафилаксия и ангионевротический отек, у пациентов, получавших эторикоксиб (см. раздел 4.8.). 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 слизистых оболочек или любого другого признака гиперчувствительности.

Применение эторикоксиба может маскировать лихорадку или другие признаки воспаления.

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

Применение эторикоксиба, как и других препаратов, ингибирующих ЦОГ и синтез простагландинов, не рекомендуется женщинам, которые планируют беременность (см. разделы 4.6., 5.1.).

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

##### Фармакодинамическое взаимодействие

##### *Пероральные антикоагулянты (варфарин)*

У пациентов, получающих варфарин, прием эторикоксиба в дозе 120 мг в сутки сопровождался увеличением примерно на 13 % международного нормализованного отношения (МНО) протромбинового времени. У пациентов, получающих пероральные антикоагулянты, следует контролировать показатели протромбинового времени и МНО в начале лечения или при изменении лечения эторикоксибом, в особенности в первые несколько дней.

##### *Диуретические препараты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II)*

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

##### *АСК*

В исследовании с участием здоровых добровольцев эторикоксиб в дозе 120 мг в сутки в равновесном состоянии не влиял на антитромбоцитарную активность АСК (81 мг один раз в сутки). Эторикоксиб можно применять одновременно с АСК в низких дозах, предназначенных для профилактики СС заболеваний. Однако одновременное назначение низких доз АСК и эторикоксиба может привести к увеличению частоты язвенного

поражения ЖКТ и других осложнений по сравнению с приемом одного эторикоксиба. Одновременное применение эторикоксиба с АСК в дозах, превышающих рекомендованные для профилактики СС осложнений, а также с другими НПВП не рекомендуется (см. разделы 4.4., 5.1.).

#### *Циклоспорин и такролимус*

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

#### Фармакокинетическое взаимодействие

##### *Влияние эторикоксиба на другие лекарственные препараты*

##### *Литий*

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

##### Метотрексат

В двух исследованиях изучались эффекты эторикоксиба в дозах 60 мг, 90 мг и 120 мг один раз в сутки в течение 7 дней у пациентов, получавших один раз в неделю метотрексат в дозе от 7,5 мг до 20 мг по поводу ревматоидного артрита. Эторикоксиб в дозах 60 мг и 90 мг не оказывал влияния на концентрацию в плазме крови и почечный клиренс метотрексата. В одном исследовании эторикоксиб в дозе 120 мг не оказывал влияния на фармакокинетические показатели метотрексата. В другом исследовании концентрация метотрексата в плазме крови повышалась на 28 %, а почечный клиренс метотрексата снижался на 13 %. При одновременном применении эторикоксиба и метотрексата следует вести наблюдение на предмет возможного появления токсических эффектов метотрексата.

##### Пероральные контрацептивы

Прием эторикоксиба в течение 21 дня в дозе 60 мг с пероральными контрацептивами, содержащими 35 мкг этинилэстрадиола и от 0,5 мг до 1 мг норэтиндрона, увеличивает среднюю геометрическую площадь под кривой «концентрация-время» ( $AUC_{0-24ч}$ ) для этинилэстрадиола на 37 %. Прием эторикоксиба в дозе 120 мг с вышеуказанными пероральными контрацептивами (одновременно или с интервалом в 12 часов) увеличивает равновесную  $AUC_{0-24ч}$  для этинилэстрадиола на 50–60 %. Это увеличение концентрации этинилэстрадиола следует принимать во внимание при выборе соответствующего перорального контрацептива при одновременном применении с эторикоксибом.

Подобный факт может приводить к увеличению частоты развития НР, связанных с применением пероральных контрацептивов (например, венозных тромбоемболий у женщин из группы риска).

#### Заместительная гормональная терапия (ЗГТ)

Применение эторикоксиба в дозе 120 мг одновременно с препаратами для ЗГТ, содержащими конъюгированные эстрогены в дозе 0,625 мг, в течение 28 дней увеличивает среднее значение равновесной  $AUC_{0-24ч}$  неконъюгированного эстрогена (41 %), эквилина (76 %) и 17- $\beta$ -эстрадиола (22 %). Влияние доз эторикоксиба, рекомендованных для длительного применения (30 мг, 60 мг и 90 мг), не изучалось. Эторикоксиб в дозе 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 мг 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 НР, связанных с ЗГТ.

#### Преднизон/преднизолон

В исследованиях лекарственных взаимодействий эторикоксиб не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику преднизона/преднизолона.

#### Дигоксин

При применении эторикоксиба в дозе 120 мг один раз в день в течение 10 дней у здоровых добровольцев не наблюдалось изменения  $AUC_{0-24ч}$  в равновесном состоянии или влияния на выведение дигоксина почками. Было отмечено увеличение показателя максимальной концентрации в плазме крови ( $C_{max}$ ) 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 получено недостаточно данных о влиянии различных сульфотрансфераз, а их клиническая значимость для применения многих препаратов еще изучается, целесообразно с осторожностью назначать эторикоксиб одновременно с

другими препаратами, метаболизирующимися в основном сульфотрансферазами человека (например, сальбутамол для приема внутрь и миноксидил).

#### Влияние эторикоксиба на препараты, метаболизирующиеся изоферментами системы цитохромов

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

#### Влияние других препаратов на фармакокинетику эторикоксиба

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

#### Кетоконазол

Кетоконазол является мощным ингибитором изофермента CYP3A4. При приеме кетоконазола здоровыми добровольцами в дозе 400 мг один раз в сутки в течение 11 дней он не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику одной дозы эторикоксиба 60 мг (увеличение AUC на 43 %).

#### Вориконазол и миконазол

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

#### Рифампицин

Одновременное применение эторикоксиба и рифампицина (мощного индуктора системы цитохромов) приводило к снижению концентрации эторикоксиба в плазме крови на 65 %. Такое взаимодействие может сопровождаться рецидивом симптомов при одновременном применении эторикоксиба с рифампицином. Эти данные могут указывать на необходимость повышения дозы, однако применять эторикоксиб в дозах, которые превышают рекомендованные для каждого показания (см. раздел 4.2.) не следует, поскольку комбинированное применение рифампицина и эторикоксиба в таких дозах не изучалось.

#### Антациды

Антациды не оказывают клинически значимого действия на фармакокинетику эторикоксиба.

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

##### Беременность

Клинических данных о применении эторикоксиба при беременности нет. В исследованиях на животных наблюдалось токсическое действие на репродуктивную систему. Потенциальный риск применения эторикоксиба у женщин во время беременности неизвестен. Применение эторикоксиба, как и других препаратов, ингибирующих синтез простагландинов, в течение последнего триместра беременности может приводить к подавлению сокращений матки, преждевременному закрытию артериального протока.

Эторикоксиб противопоказан при беременности (см. раздел 4.3.). Если 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 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 приема НПВП.

##### Лактация

У лактирующих крыс эторикоксиб выделяется с молоком. Неизвестно выделяется ли эторикоксиб с молоком у человека.

Женщины, которые принимают эторикоксиб, должны прекратить грудное вскармливание (см. раздел 4.3.).

##### Фертильность

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

#### **4.7. 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.

#### **4.8. Нежелательные реакции**

##### Резюме профиля безопасности

Безопасность применения эторикоксиба оценивалась в клинических исследованиях, включавших 9295 участников, в том числе 6757 пациентов с остеоартритом,

ревматоидным артритом, хронической болью в нижней части спины и анкилозирующим спондилитом (приблизительно 600 пациентов с остеоартритом или ревматоидным артритом получали лечение на протяжении 1 года или дольше).

В клинических исследованиях профиль НР был сходным у пациентов с остеоартритом или ревматоидным артритом, которые принимали эторикоксиб на протяжении 1 года или дольше.

В клиническом исследовании острого подагрического артрита пациенты получали эторикоксиб в дозе 120 мг в сутки в течение 8 дней. Профиль НР в этом исследовании был в целом таким же, как и в объединенных исследованиях остеоартрита, ревматоидного артрита и хронической боли в нижней части спины.

В Программе по оценке безопасности в отношении СС системы, которая включала данные трех активно-контролируемых исследований, 17412 пациентов с остеоартритом или ревматоидным артритом получали эторикоксиб в дозе 60 мг или 90 мг в среднем в течение 18 месяцев (см. раздел 5.1.).

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 НР в целом был сходным с профилем в объединенных исследованиях остеоартрита, ревматоидного артрита и хронической боли в нижней части спины.

#### Табличное резюме нежелательных реакций

Следующие НР были зарегистрированы с большей частотой при применении эторикоксиба, чем при применении плацебо, в клинических исследованиях, включавших пациентов с остеоартритом, ревматоидным артритом, хронической болью в нижней части спины или с анкилозирующим спондилитом, которые принимали эторикоксиб в дозе 30 мг, 60 мг или 90 мг с повышением дозы до рекомендуемой в течение 12 недель, в исследованиях Программы MEDAL продолжительностью до 3,5 лет, в краткосрочных исследованиях острой боли в течение до 7 дней, а также в ходе пострегистрационного применения.

НР сгруппированы в соответствии с порядком на основании системно-органных классов (СОК).

<b>СОК</b>	<b>НР</b>	<b>Частота<sup>1</sup></b>
<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 (в основном в результате желудочно-кишечного кровотечения), лейкопения, тромбоцитопения	Нечасто
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	Реакции гиперчувствительности <sup>2,4</sup>	Нечасто
	Ангioneвротический отек, анафилактические/анафилактоидные реакции, включая шок <sup>2</sup>	Редко
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	Отеки/задержка жидкости	Часто
	Снижение или усиление аппетита, увеличение массы тела	Нечасто
<i>Психические нарушения</i>	Тревога, депрессия, нарушения концентрации, галлюцинации <sup>2</sup>	Нечасто
	Спутанность сознания <sup>2</sup> , беспокойство <sup>2</sup>	Редко
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Головокружение, головная боль	Часто
	Нарушение вкуса, бессонница, парестезия/гипестезия, сонливость	Нечасто
	Внутричерепное кровоизлияние <sup>6</sup>	Частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	Нечеткость зрения, конъюнктивит	Нечасто
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта</i>	Звон в ушах, вертиго	Нечасто
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	Ощущение сердцебиения, аритмия <sup>2</sup>	Часто
	Фибрилляция предсердий, тахикардия <sup>2</sup> , ХСН, неспецифические изменения на электрокардиограмме (ЭКГ), стенокардия <sup>2</sup> , инфаркт миокарда <sup>5</sup>	Нечасто
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	Артериальная гипертензия	Часто
	«Приливы», нарушение мозгового кровообращения <sup>5</sup> , транзиторная ишемическая атака, гипертонический криз <sup>2</sup> , васкулит <sup>2</sup>	Нечасто
	Тромбоз глубоких вен	Частота неизвестна

<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	Бронхоспазм <sup>2</sup>	Часто
	Кашель, одышка, носовое кровотечение	Нечасто
	Легочная эмболия	Частота неизвестна
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	Боль в животе	Очень часто
	Запор, метеоризм, гастрит, изжога/гастроэзофагеальный рефлюкс, диарея, диспепсия/дискомфорт в эпигастральной области, 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 <sup>2</sup>	Нечасто
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	Повышение активности АЛТ в плазме крови, повышение активности АСТ в плазме крови	Часто
	Гепатит <sup>2</sup>	Редко
	Печеночная недостаточность <sup>2</sup> , желтуха <sup>2</sup>	Редко <sup>3</sup>
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	Экхимоз	Часто
	Отечность лица, кожный зуд, кожная сыпь, эритема <sup>2</sup> , крапивница <sup>2</sup>	Нечасто
	Синдром Стивенса-Джонсона <sup>2</sup> , токсический эпидермальный некролиз <sup>2</sup> , фиксированная лекарственная эритема <sup>2</sup>	Редко <sup>3</sup>
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	Спазм/судороги мышц, скелетно-мышечная боль/скованность	Нечасто
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	Протеинурия, повышение концентрации креатинина в сыворотке крови, декомпенсированная почечная недостаточность/почечная недостаточность <sup>2</sup>	Нечасто

<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	Астения/слабость, гриппоподобный синдром	Часто
	Боль в грудной клетке	Нечасто
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	Повышение концентрации азота мочевины в плазме крови, повышение сывороточной активности креатинфосфокиназы, гиперкалиемия, повышение концентрации мочевой кислоты в плазме крови	Нечасто
	Снижение содержания натрия в плазме крови	Редко

<sup>1</sup> Категория частоты установлена для каждой НР по частоте возникновения, зарегистрированной в базе данных клинических исследований: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ , но  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ , но  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$ , но  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). Частота НР, которые сообщались во время пострегистрационного применения, не может быть определена, поскольку реакции регистрировались на основании спонтанных сообщений.

<sup>2</sup> Данная НР была зарегистрирована в ходе пострегистрационного наблюдения. Частота сообщений для нее оценивается на основании наиболее высокой частоты, наблюдавшейся в клинических исследованиях, объединенных в зависимости от дозы и показания.

<sup>3</sup> Категория частоты «редко» была определена в соответствии с Руководством для Общей характеристики лекарственного препарата (SmPC) (версия 2, сентябрь 2009 г.) на основании расчетной верхней границы 95 % доверительного интервала (ДИ) для 0 событий, учитывая количество пациентов, получавших эторикокиб, в анализе данных III фазы, объединенных в зависимости от дозы и показания ( $n = 15470$ ).

<sup>4</sup> Гиперчувствительность включает термины «аллергия», «лекарственная аллергия», «гиперчувствительность к лекарственному средству», «гиперчувствительность», «гиперчувствительность неуточненная», «реакция гиперчувствительности» и «неспецифическая аллергия».

<sup>5</sup> По результатам данных анализа долгосрочных плацебо-контролируемых и активно-контролируемых клинических исследований при применении селективных ингибиторов ЦОГ-2 повышается риск развития серьезных артериальных тромботических явлений, включая инфаркт миокарда и инсульт. Исходя из имеющихся данных, маловероятно, что абсолютный риск развития данных явлений превышает 1 % в год (нечасто).

<sup>6</sup> Внутричерепное кровоизлияние наблюдалось у пациентов с дополнительными

факторами риска, такими как артериальная гипертензия, тромбоцитопения и применение варфарина.

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

#### Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» 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.

#### *Российская Федерация*

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Тел.: +7 (800) 550 99 03

Адрес эл. почты: [pharm@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.gov.ru)

Веб-сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

#### *Республика Беларусь*

220037, г. Минск, Товарищеский пер., д. 2а

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

Факс: +375 (17) 242 00 29

Адрес эл. почты: [rcpl@rceth.by](mailto:rcpl@rceth.by), [rceth@rceth.by](mailto:rceth@rceth.by)

Веб-сайт: [www.rceth.by](http://www.rceth.by)

#### *Республика Казахстан*

010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, д. 13, БЦ «Нурсаулет 2»

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Тел.: + 7 7172 235 135

Адрес эл. почты: [farm@dari.kz](mailto:farm@dari.kz)

Веб-сайт: [www.ndda.kz](http://www.ndda.kz)

#### *Республика Армения*

0051, г. Ереван, пр. Комитаса, д. 49/5

«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий имени академика Э. Габриеляна»

Тел.: + 374 60 83 00 73

Адрес эл. почты: admin@pharm.am, vigilance@pharm.am, letters@pharm.am

Веб-сайт: <http://www.pharm.am>

*Кыргызская Республика*

720044, Чуйская область, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, д. 25

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий

Тел.: + 996 (312) 21 92 86

Адрес эл. почты: dlsmi@pharm.kg

Веб-сайт: [www.pharm.kg](http://www.pharm.kg)

#### **4.9. Передозировка**

В клинических исследованиях прием эторикоксиба в разовой дозе до 500 мг или многократный прием до 150 мг в сутки в течение 21 дня не вызывал существенных токсических эффектов. Были получены сообщения об острой передозировке эторикоксибом, однако в большинстве случаев о НР не сообщалось.

#### Симптомы

Наиболее частые НР соответствовали профилю безопасности эторикоксиба (например, нарушения со стороны ЖКТ, кардиоренальные явления).

#### Лечение

В случае передозировки целесообразно применять обычные поддерживающие меры, такие как удаление невсосавшегося препарата из ЖКТ, клиническое наблюдение и, при необходимости, поддерживающая терапия. Эторикоксиб не выводится при гемодиализе, выведение эторикоксиба при перитонеальном диализе не изучалось.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

#### **5.1. Фармакодинамические свойства**

Фармакотерапевтическая группа: нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты; коксибы

Код АТХ: M01AH05

#### Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Эторикоксиб при приеме внутрь в терапевтических концентрациях является селективным ингибитором ЦОГ-2. В клинических фармакологических исследованиях эторикоксиб дозозависимо ингибировал ЦОГ-2, не оказывая влияния на ЦОГ-1 при применении

суточной дозы до 150 мг. Препарат не ингибирует синтез простагландинов в слизистой оболочке желудка и не влияет на функцию тромбоцитов.

Циклооксигеназа отвечает за образование простагландинов. Выделены две изоформы циклооксигеназы – ЦОГ-1 и ЦОГ-2. ЦОГ-2 представляет собой изофермент, который индуцируется под действием различных провоспалительных медиаторов и рассматривается как основной фермент, отвечающий за синтез 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, ощущение боли, когнитивная функция), а также может играть определенную роль в процессе заживления язв. ЦОГ-2 была обнаружена в тканях, окружающих язвы желудка у человека, но ее значение для заживления язвы не установлено.

#### Клиническая эффективность и безопасность

У пациентов с остеоартритом эторикокиб при применении в дозе 60 мг один раз в сутки обеспечивал достоверное уменьшение боли и улучшение оценки своего состояния пациентами. Эти благоприятные эффекты наблюдались уже на второй день лечения и сохранялись в течение 52 недель. Исследования эторикокиба при применении в дозе 30 мг один раз в сутки (с использованием сходных методов оценки) продемонстрировали эффективность по сравнению с плацебо в течение периода лечения продолжительностью 12 недель. В исследовании, проводимом с целью определения оптимальной дозы, эторикокиб при применении в дозе 60 мг продемонстрировал достоверно более выраженное улучшение, чем в дозе 30 мг, для всех трех первичных конечных точек через 6 недель лечения. Доза 30 мг не изучалась при остеоартрите суставов кистей рук.

У пациентов с ревматоидным артритом эторикокиб при применении в дозе 60 мг и 90 мг один раз в сутки обеспечивал достоверное уменьшение боли и воспаления и улучшение подвижности. Эти благоприятные эффекты сохранялись в течение периода лечения продолжительностью 12 недель.

У пациентов с наличием приступов острого подагрического артрита эторикокиб при применении в дозе 120 мг один раз в сутки 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 сутки. Уменьшение боли отмечалось уже через 4 часа после начала лечения.

У пациентов с анкилозирующим спондилитом эторикокиб при применении в дозе 90 мг один раз в сутки 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 сутки 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.

*Программа MEDAL (многонациональная программа оценки долгосрочного назначения эторикоксиба и диклофенака при артрите)*

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

В исследовании MEDAL, длительность которого определялась достижением конечных точек (СС явлений), были включены 17804 пациента с остеоартритом и 5700 пациентов с ревматоидным артритом, получавших эторикоксиб в дозе 60 мг (остеоартрит) или 90 мг (остеоартрит и ревматоидный артрит) или диклофенак в дозе 150 мг в сутки в среднем в течение 20,3 месяца (максимум 42,5 месяца, медиана 21,3 месяца). В этом исследовании регистрировали только серьезные НР и случаи выбывания из исследования вследствие любых НР.

В исследованиях EDGE и EDGE II сравнивали желудочно-кишечную переносимость эторикоксиба и диклофенака. Исследование EDGE включало 7111 пациентов с остеоартритом, получавших эторикоксиб в дозе 90 мг в сутки (в 1,5 раза больше дозы,

рекомендуемой при остеоартрите) или диклофенак в дозе 150 мг в сутки в среднем в течение 9,1 месяца (максимум 16,5 месяца, медиана 11,4 месяца). Исследование EDGE II включало 4086 пациентов с ревматоидным артритом, получавших эторикоксиб в дозе 90 мг в сутки или диклофенак в дозе 150 мг в сутки в среднем в течение 19,2 месяцев (максимум 33,1 месяца, медиана 24 месяца).

В объединенной Программе MEDAL 34701 пациент с остеоартритом или ревматоидным артритом получали лечение в среднем в течение 17,9 месяцев (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 СС и желудочно-кишечных факторов риска. Были исключены пациенты с недавно перенесенным инфарктом миокарда, а также с аортокоронарным шунтированием или чрескожным коронарным вмешательством в течение 6 месяцев перед включением в исследование. В исследованиях разрешалось применять гастропротекторы и низкие дозы аспирина.

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

*Результаты оценки безопасности в отношении СС системы*

Частота подтвержденных серьезных тромботических СС НР (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 СС риска. Относительный риск для подтвержденных серьезных тромботических СС НР 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 СС явлений (Программа MEDAL)»

	<b>Эторикоксиб (N = 16819)</b>	<b>Диклофенак (N = 16483)</b>	<b>Сравнение между группами лечения</b>
--	------------------------------------	-----------------------------------	---

	<b>25836</b> пациенто-лет	<b>24766</b> пациенто-лет	
	Частота <sup>1</sup> (95 % ДИ)	Частота <sup>1</sup> (95 % ДИ)	Относительный риск (95 % ДИ)
<i>Подтвержденные тромботические СС серьезные НР</i>			
При выполнении требований протокола	1,24 (1,11, 1,38)	1,30 (1,17, 1,45)	0,95 (0,81, 1,11)
В зависимости от назначенного лечения	1,25 (1,14, 1,36)	1,19 (1,08, 1,30)	1,05 (0,93, 1,19)
<i>Подтвержденные сердечные явления</i>			
При выполнении требований протокола	0,71 (0,61, 0,82)	0,78 (0,68, 0,90)	0,90 (0,74, 1,10)
В зависимости от назначенного лечения	0,69 (0,61, 0,78)	0,70 (0,62, 0,79)	0,99 (0,84, 1,17)
<i>Подтвержденные цереброваскулярные явления</i>			
При выполнении требований протокола	0,34 (0,28, 0,42)	0,32 (0,25, 0,40)	1,08 (0,80, 1,46)
В зависимости от назначенного лечения	0,33 (0,28, 0,39)	0,29 (0,24, 0,35)	1,12 (0,87, 1,44)
<i>Подтвержденные периферические сосудистые явления</i>			
При выполнении требований протокола	0,20 (0,15, 0,27)	0,22 (0,17, 0,29)	0,92 (0,63, 1,35)
В зависимости от назначенного лечения	0,24 (0,20, 0,30)	0,23 (0,18, 0,28)	1,08 (0,81, 1,44)
<sup>1</sup> Количество явлений на 100 пациенто-лет. ДИ = доверительный интервал; N = общее количество пациентов, включенных в популяцию пациентов, выполнивших требования протокола.			

При выполнении требований протокола – все явления, развившиеся на фоне исследуемой терапии 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.

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

#### *Кардиоренальные явления*

Приблизительно у 50 % пациентов, включенных в исследование MEDAL, при исходной оценке была зарегистрирована артериальная гипертензия в анамнезе. Частота выбывания вследствие НР, связанных с артериальной гипертензией, была статистически значимо выше для эторикоксиба, чем для диклофенака. Частота НР, связанных с ХСН (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 остеоартрита исследования MEDAL). Частота подтвержденных НР, связанных с ХСН (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 НР, 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 ХСН. 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 НР со стороны ЖКТ (например, диспепсия, боль в животе, язвы) была достоверно ниже для эторикоксиба в сравнении с диклофенаком. Частота выбывания из исследования вследствие клинических НР 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; 3,71 для эторикоксиба и 4,81 для диклофенака в исследовании EDGE II.

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

В целом НР со стороны верхних отделов ЖКТ были определены как перфорации, язвы и кровотечения. Осложненные НР со стороны верхних отделов ЖКТ включали перфорацию, непроходимость и осложненное кровотечение; неосложненные НР со стороны верхних отделов ЖКТ включали неосложненные кровотечения и неосложненные язвы. Общая частота НР со стороны верхних отделов ЖКТ была достоверно ниже для эторикоксиба в сравнении с диклофенаком. Достоверных различий между эторикоксибом и диклофенаком по частоте осложненных явлений обнаружено не было. Для геморрагических НР 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 АСК в низких дозах (около 33 % пациентов), не было статистически значимым.

Частота подтвержденных осложненных и неосложненных клинических НР со стороны верхних отделов ЖКТ на 100 пациенто-лет (перфорации, язвы и кровотечения) составила 0,67 (95 % ДИ 0,57, 0,77) для эторикоксиба и 0,97 (95 % ДИ 0,85, 1,10) для диклофенака, на основании чего относительный риск составил 0,69 (95 % ДИ 0,57, 0,83).

Была изучена частота подтвержденных НР со стороны верхних отделов ЖКТ у пациентов пожилого возраста; максимальное снижение частоты наблюдалось у пациентов в возрасте  $\geq 75$  лет – 1,35 (95 % ДИ 0,94, 1,87) в сравнении с 2,78 (95 % ДИ 2,14, 3,56) явлений на 100 пациенто-лет для эторикоксиба и диклофенака соответственно.

Частота подтвержденных НР со стороны нижних отделов ЖКТ (перфорация тонкого или толстого кишечника, непроходимость или кровотечение) достоверно не различалась между группами, получавшими эторикоксиб и диклофенак.

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

Эторикоксиб характеризовался статистически достоверно более низкой частотой выбывания из исследования вследствие НР 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 НР со стороны печени. Частота НР на 100 пациенто-лет составила 0,22 для эторикоксиба и 1,84 для диклофенака ( $p < 0,001$  для эторикоксиба в сравнении с диклофенаком). Большинство НР со стороны печени в Программе MEDAL были несерьезными.

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

В клинических исследованиях, за исключением исследований Программы MEDAL, приблизительно 3100 пациентов получали эторикоксиб в дозе  $\geq 60$  мг в сутки в течение 12 недель или дольше. Не было обнаружено заметных различий в частоте подтвержденных серьезных тромботических СС явлений у пациентов, получавших эторикоксиб в дозе  $\geq 60$  мг, плацебо или НПВП, не содержащие напроксен. Однако в сравнении с пациентами, получавшими напроксен в дозе 500 мг два раза в сутки, 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, возможно, эндотелиального) простаглицлина, 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 один раз в сутки, чем у пациентов, получавших напроксен в дозе 500 мг два раза в сутки или ибупрофен в дозе 800 мг три раза в сутки. Частота развития язв при назначении эторикоксиба была выше по сравнению с плацебо.

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

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании в параллельных группах оценивали воздействие 15-дневной терапии эторикоксибом (90 мг), целекоксибом (200 мг два раза в сутки), напроксеном (500 мг два раза в сутки) и плацебо на выведение натрия почками, АД и другие показатели функции почек у пациентов в возрасте от 60 до 85 лет, получавших рацион с содержанием натрия 200 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 АД относительно плацебо, однако терапия эторикоксибом приводила к статистически значимому увеличению систолического АД на 14-й день по сравнению с целекоксибом и напроксеном (среднее изменение для систолического АД по сравнению с исходным значением: эторикоксиб – 7,7 мм рт. ст., целекоксиб – 2,4 мм рт. ст., напроксен – 3,6 мм рт. ст.).

## **5.2. Фармакокинетические свойства**

### Абсорбция

Эторикоксиб быстро всасывается при приеме внутрь. Абсолютная биодоступность при приеме внутрь составляет около 100 %. При применении препарата у взрослых пациентов натощак в дозе 120 мг один раз в сутки до достижения равновесного состояния  $C_{max}$  составляет 3,6 мкг/мл. Время достижения максимальной концентрации ( $TC_{max}$ ) в плазме крови – 1 час после приема препарата.  $AUC_{0-24ч}$  – 37,8 мкг•ч/мл. Фармакокинетика эторикоксиба в пределах терапевтических доз носит линейный характер.

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

### Распределение

Эторикоксиб приблизительно на 92 % связывается с белками плазмы крови у человека при концентрациях 0,05-5 мкг/мл. Объем распределения ( $V_{dss}$ ) в равновесном состоянии составляет около 120 л.

Эторикоксиб проникает через плацентарный барьер и гематоэнцефалический барьер.

### Биотрансформация

Эторикоксиб интенсивно метаболизируется. Менее 1 % эторикоксиба выводится почками в неизменном виде. Основной путь метаболизма – образование 6'-гидроксиметилэторикоксиба, катализируемое ферментами системы цитохромов. Изофермент CYP3A4 способствует метаболизму эторикоксиба в условиях *in vivo*. Исследования *in vitro* указывают, что изоферменты CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 и CYP2C19 также могут катализировать основной путь метаболизма, но их количественное воздействие в условиях *in vivo* не изучалось.

У человека обнаружено 5 метаболитов эторикоксиба. Основным метаболитом является 6'-карбоксиацетилэторикоксиб, образующийся при дополнительном окислении 6'-

гидроксиметилэторикоксиба. Эти основные метаболиты не обладают заметной активностью либо являются слабыми ингибиторами ЦОГ-2. Ни один из этих метаболитов не ингибирует ЦОГ-1.

#### Элиминация

При однократном внутривенном (в/в) введении здоровым добровольцам меченого радиоактивного эторикоксиба в дозе 25 мг 70 % эторикоксиба выводилось почками, 20 % – через кишечник, преимущественно в виде метаболитов. Менее 2 % обнаруживалось в неизменном виде.

Выведение эторикоксиба происходит в основном путем метаболизма с последующим выведением почками.

Равновесная концентрация достигается при ежедневном приеме 120 мг эторикоксиба через 7 суток с коэффициентом кумуляции около 2, что соответствует периоду полувыведения ( $T_{1/2}$ ) около 22 часов. Плазменный клиренс после в/в введения 25 мг составляет приблизительно 50 мл/мин.

#### Особые группы пациентов

##### *Пациенты пожилого возраста*

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

##### *Пол*

Фармакокинетика эторикоксиба сходна у мужчин и женщин.

##### *Печеночная недостаточность*

У пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести (5–6 баллов по шкале Чайлд-Пью) прием эторикоксиба в дозе 60 мг один раз в сутки сопровождался увеличением показателя AUC на 16 % по сравнению со здоровыми лицами, принимавшими препарат в той же дозе.

У пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (7–9 баллов по шкале Чайлд-Пью), принимавших эторикоксиб в дозе 60 мг через день, среднее значение AUC было таким же, как у здоровых лиц, принимавших эторикоксиб ежедневно в той же дозе. Эторикоксиб в дозе 30 мг один раз в сутки не изучался в данной популяции.

Данные клинических и фармакокинетических исследований у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени ( $\geq 10$  баллов по шкале Чайлд-Пью) отсутствуют.

##### *Почечная недостаточность*

Фармакокинетические показатели однократного применения эторикоксиба в дозе 120 мг у пациентов с нарушениями функции почек средней и тяжелой степени и с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе, не

отличались существенно от показателей у здоровых лиц. Гемодиализ незначительно влиял на выведение (клиренс диализа – около 50 мл/мин) (см. разделы 4.3. и 4.4.).

### Дети

Фармакокинетические параметры эторикоксиба у детей в возрасте до 12 лет не изучались. В фармакокинетическом исследовании (n = 16), проводившемся у подростков в возрасте от 12 до 17 лет, фармакокинетика у подростков с массой тела от 40 до 60 кг при приеме эторикоксиба в дозе 60 мг один раз в день и у подростков с массой тела более 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 детей не установлена (см. раздел 4.2.).

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1. Перечень вспомогательных веществ**

#### Эториакс, 30 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

##### *Ядро:*

Целлюлоза микрокристаллическая, тип KG-802

Целлюлоза микрокристаллическая, тип PH-200 LM

Кальция гидрофосфат

Кроскармеллоза натрия

Натрия стеарилфумарат

Кремния диоксид коллоидный безводный

##### *Оболочка пленочная:*

Опадрай 85F28751 II белый (поливиниловый спирт, титана диоксид (E171), макрогол-3000, тальк)

#### Эториакс, 60 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

##### *Ядро:*

Целлюлоза микрокристаллическая, тип KG-802

Целлюлоза микрокристаллическая, тип PH-200 LM

Кальция гидрофосфат

Кроскармеллоза натрия

Натрия стеарилфумарат

Кремния диоксид коллоидный безводный

##### *Оболочка пленочная:*

Опадрай 85F28751 II белый (поливиниловый спирт, титана диоксид (E171), макрогол-3000, тальк)

Краситель железа оксид желтый (E172)

Эториакс, 90 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

*Ядро:*

Целлюлоза микрокристаллическая, тип KG-802

Целлюлоза микрокристаллическая, тип PH-200 LM

Кальция гидрофосфат

Кроскармеллоза натрия

Натрия стеарилфумарат

Кремния диоксид коллоидный безводный

*Оболочка пленочная:*

Опадрай 85F28751 II белый (поливиниловый спирт, титана диоксид (E171), макрогол-3000, тальк)

Краситель железа оксид красный (E172)

Эториакс, 120 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

*Ядро:*

Целлюлоза микрокристаллическая, тип KG-802

Целлюлоза микрокристаллическая, тип PH-200 LM

Кальция гидрофосфат

Кроскармеллоза натрия

Натрия стеарилфумарат

Кремния диоксид коллоидный безводный

*Оболочка пленочная:*

Опадрай 85F28751 II белый (поливиниловый спирт, титана диоксид (E171), макрогол-3000, тальк)

Краситель железа оксид красный (E172)

## **6.2. Несовместимость**

Неприменимо.

## **6.3. Срок годности (срок хранения)**

3 года.

## **6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

Хранить при температуре не выше 25 °С, в оригинальной упаковке.

## **6.5. Характер и содержание первичной упаковки**

По 7 или 10 таблеток в блистере из комбинированного материала ОПА/Ал/ПВХ - алюминиевой фольги.

По 1, 2, 4, 8 или 12 блистеров по 7 таблеток или по 1, 3, 6 или 10 блистеров по 10 таблеток вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

#### **6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом**

Нет особых требований к утилизации.

### **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Словения

АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место

Тел.: +386 7 331 21 11

Факс: +386 7 332 15 37

Адрес эл. почты: info@krka.biz

#### **7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения**

Претензии потребителей направлять по адресу:

*Российская Федерация*

ООО «КРКА-РУС»

143500, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Тел.: +7 (495) 994 70 70

Факс: +7 (495) 994 70 78

Адрес эл. почты: krka-rus@krka.biz

*Республика Беларусь*

Представительство Акционерного общества «KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto» (Республика Словения) в Республике Беларусь

220114, г. Минск, ул. Филимонова, д. 25Г, офис 315

Тел.: 8 740 740 9230

Факс: 8 740 740 9230

Адрес эл. почты: info.by@krka.biz

*Республика Казахстан*

ТОО «КРКА Казахстан»

050040, г. Алматы, Микрорайон КОКТЕМ-1, дом 15А, офис 601

Тел.: + 7 (727) 311 08 09

Адрес эл. почты: info.kz@krka.biz

*Республика Армения*

Представительство «Крка, д.д., Ново место» в Республике Армения  
0001, г. Ереван, ул. Налбандян, д. 106/1 («САЯТ-НОВА» БИЗНЕС-ЦЕНТР), офис 103  
Тел.: + 374 11 560011  
Адрес эл. почты: info.am@krka.biz

*Кыргызская Республика*

Представительство АО «КРКА, товарна здравил, д.д., Ново место» в Кыргызстане  
720040, Чуйская область, г. Бишкек, бульвар Эркиндик, д. 71, блок А  
Тел.: + 996 (312) 66 22 50  
Адрес эл. почты: info.kg@krka.biz

#### **8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

ЛП-№(000248)-(РГ-RU)

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

Дата первой регистрации: 25 мая 2021 г.

#### **10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

19 февраля 2025 г.

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