

## **Состав**

действующее вещество: etoricoxib;

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит эторикоксиб 60 мг, 90 мг или 120 мг;

другие составляющие: кальция гидрофосфат, целлюлоза микрокристаллическая, кроскармеллоза натрия, кросповидон, стеарилфумарат натрия, тальк, Опадрай II 85F зеленый - для таблеток по 60 мг и 120 мг, Опадрай II 85F белый - для таблеток по 90.

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства:

Таблетки по 60 мг: таблетки круглой формы с двояковыпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой темно-зеленого цвета.

Таблетки по 90 мг: таблетки круглой формы с двояковыпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета.

Таблетки по 120 мг: таблетки круглой формы с двояковыпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой светло-зеленого цвета.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты. Коксибы. Код АТХ М01А Н05.

## **Фармакологические свойства**

Фармакодинамика.

Механизм действия

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

В процессе клинических фармакологических исследований эторикоксиб дозозависимо ингибироваЛ ЦОГ-2 без ингибирования циклооксигеназы-1 (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, индуцируется импульсом воспаления и рассматривается как основной фактор, отвечающий за синтез простаноидных медиаторов боли, воспаления и лихорадки. ЦОГ-2 также задействована в процессах овуляции, имплантации и закрытия артериального протока, регуляции функции почек и центральной нервной системы (индукция лихорадки, ощущение боли, когнитивная функция). Также может участвовать в процессе заживления язв. ЦОГ-2 было идентифицировано в ткани вокруг язвы желудка у человека, но значение для заживления язвы не установлено.

### Эффективность

У пациентов с остеоартритом эторикокиб в дозе 60 мг 1 раз в сутки значительно улучшал состояние при болях и оценку пациента относительно состояния заболевания. Эти положительные эффекты наблюдались уже на второй день лечения и сохранялись в течение периода лечения до 52 недель. В процессе исследований с применением эторикокиба в дозе 30 мг 1 раз в сутки эффективность этого препарата превышала плацебо в течение 12 недель лечения (использовались те оценки, что и в других исследованиях). Во время исследования подбора дозы эторикокиб в дозе 60 мг демонстрировал значительно более выраженное улучшение, чем в дозе 30 мг, по всем 3 основным конечным точкам после 6 недель лечения. Применение дозы 30 мг при остеоартрите кисти не изучалось.

У пациентов с ревматоидным артритом эторикокиб в дозе 60 мг и 90 мг 1 раз в сутки значительно улучшал состояние по выраженности боли, воспаления, а также подвижности. В процессе исследований по оценке доз 60 мг и 90 мг положительный эффект сохранялся в течение 12-недельного периода лечения. В процессе исследования по оценке дозы 60 мг по сравнению с дозой 90 мг обе дозировки эторикокиба - 60 мг 1 раз в сутки и 90 мг 1 раз в сутки - были более эффективны, чем плацебо. Доза 90 мг была эффективнее, чем доза 60 мг в соответствии с методом общей оценки боли пациентов (0-100 мм визуальная аналоговая шкала), со средним улучшением 2,71 мм (95% ДИ: -4,98 мм, -0,45 мм).

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

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

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

## Безопасность

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

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

В исследовании MEDAL, направленном на определение влияния на сердечно-сосудистую систему, принимали участие 17804 пациента с остеоартритом и 5700 - с ревматоидным артритом, которые применяли эторикоксиб в дозе 60 мг

(остеоартрит) или 90 мг (остеоартрит и ревматоидный артрит) или диклофенак в дозе 150 мг в сутки в течение в среднем 20,3 месяца (максимально - 42,3 месяца, медиана - 21,3 месяца). В этом исследовании были зафиксированы только серьезные побочные реакции и прекращение приема препарата вследствие возникновения каких-либо побочных реакций.

В ходе исследований EDGE и EDGE II сравнивали желудочно-кишечную переносимость эторикоксиба и диклофенака. В исследовании EDGE принимали участие 7111 пациентов с остеоартритом, которые применяли эторикоксиб в дозе 90 мг в сутки (в 1,5 раза выше рекомендованной дозы для лечения остеоартрита), или диклофенак в дозе 150 мг в сутки в течение в среднем 9,1 месяца (максимум - 16,6 месяца, медиана - 11,4 месяца). В исследовании EDGE II принимали участие 4086 пациентов с ревматоидным артритом, которые применяли эторикоксиб в дозе 90 мг в сутки или диклофенак в дозе 150 мг в сутки в течение в среднем 19,2 месяца (максимум - 33,1 месяца, медиана - 24 месяца).

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

#### Общая безопасность

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

#### Безопасность в отношении сердечно-сосудистой системы

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

Показатель сердечно-сосудистой смертности, как и общей смертности, был сходным в группах лечения эторикоксибом и диклофенаком.

#### Кардиоренальные осложнения

Примерно 50% пациентов, принятых в исследование MEDAL, имели артериальную гипертензию в анамнезе на начальном этапе. В этом исследовании частота прекращения лечения вследствие возникновения побочных реакций, связанных с артериальной гипертензией, была статистически значительно выше в группе применения эторикоксиба, чем в группе применения диклофенака. Частота такой побочной реакции как застойная сердечная недостаточность (прекращение приема препарата и серьезные реакции), была аналогичной как при приеме эторикоксиба 60 мг, так и при приеме диклофенака 150 мг, однако частота возникновения этих реакций была выше при приеме эторикоксиба 90 мг по сравнению с диклофенаком 150 мг (статистически значимая разница при приеме эторикоксиба 90 мг по сравнению со 150 мг диклофенака в группе ОА MEDAL). Частота подтвержденных побочных реакций, связанных с застойной сердечной недостаточностью (явления, которые были серьезными и требовали госпитализации или неотложной помощи), была незначительно выше при приеме эторикоксиба по сравнению с приемом диклофенака 150 мг, и этот эффект зависел от дозы. Частота прекращения лечения вследствие возникновения побочных реакций, связанных с отеками, была значительно выше при приеме эторикоксиба по сравнению с приемом диклофенака 150 мг, и этот эффект зависел от дозы (статистически значимая разница при приеме эторикоксиба 90 мг, но не эторикоксиба 60 мг).

Кардиоренальные результаты, полученные в исследованиях EDGE и EDGE II, соответствовали данным, о которых сообщалось в исследовании MEDAL.

В отдельных исследованиях программы MEDAL абсолютная частота прекращения лечения в любой группе лечения эторикоксибом (60 мг или 90 мг)

составляла до 2,6% при артериальной гипертензии, до 1,9% при отеках и до 1,1% при застойной сердечной недостаточности, при этом более высокая частота отмены препарата наблюдалась в случае приема эторикоксиба 90 мг, чем 60 мг.

#### Результаты желудочно-кишечной переносимости в программе MEDAL

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

#### Результаты программы MEDAL по безопасности для ЖКТ

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

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

Определялся показатель частоты подтвержденных реакций со стороны верхнего отдела ЖКТ у пациентов пожилого возраста; наибольшее снижение наблюдалось

у пациентов в возрасте  $\geq 75$  лет (1,35 [95% ДИ 0,94; 1,87] реакций на 100 пациентов-лет при приеме эторикоксиба по сравнению с 2,78 [95% ДИ 2,14; 3,56] при приеме диклофенака).

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

Результаты программы MEDAL по безопасности для печени

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

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

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

Дополнительные данные по безопасности для ЖКТ

Во время двух 12-недельных вдвойне слепых эндоскопических исследований кумулятивная частота возникновения гастродуоденальных язв была значительно ниже у пациентов, которые применяли эторикоксиб в дозе 120 мг 1 раз в сутки, чем у пациентов, которые применяли напроксен в дозе 500 мг 2 раза в сутки или ибупрофен в дозе 800 мг 3 раза в сутки. Частота возникновения язв была выше при применении эторикоксиба, чем плацебо.

#### Исследование функции почек у пациентов пожилого возраста

В процессе рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования с параллельными группами оценивалось влияние 15-дневного лечения эторикоксибом (90 мг), целекоксибом (200 мг 2 раза в сутки), напроксеном (500 мг 2 раза в сутки) и плацебо на выведение натрия с мочой, артериальное давление и другие показатели функции почек у пациентов в возрасте от 60 до 85 лет, которые придерживались диеты с содержанием соли 200 мэкв/сутки. Эторикоксиб, целекоксиб и напроксен имели подобное влияние на выведение натрия с мочой при 2-недельном лечении. Все активные препараты сравнения показали повышение относительно плацебо систолического артериального давления, однако эторикоксиб ассоциировался со статистически значимым повышением на 14-й день по сравнению с целекоксибом и напроксеном (среднее изменение систолического давления по сравнению с исходным уровнем: эторикоксиб 7,7 мм рт. ст., целекоксиб 2,4 мм рт. ст., напроксен 3,6 мм рт. ст.).

#### Фармакокинетика.

##### Абсорбция

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

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

## Распределение

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

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

## Метаболизм

Эторикоксиб активно метаболизируется, менее 1 % дозы выделяется с мочой в виде неизмененного лекарственного средства. Основной путь метаболизма - это формирование производной 6'-гидроксиметила путем катализации ферментами цитохрома. CYP3A4 способствует метаболизму эторикоксиба *in vivo*.

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

У человека идентифицировано 5 метаболитов. Основным метаболитом является 6'-карбоксиловой кислоты дериват эторикоксиба, образующийся при дальнейшей оксидации производной 6'-гидроксиметила. Эти основные метаболиты либо не проявляют активности, либо являются слабоактивными ингибиторами ЦОГ-2. Ни один из этих метаболитов не ингибирует ЦОГ-1.

## Выведение

После однократного внутривенного введения здоровым добровольцам 25 мг эторикоксиба, меченого радиоизотопом, 70 % радиоактивного препарата выводится с мочой и 20 % - с калом, в основном в виде метаболитов. Менее 2 % выводится в виде неизмененного лекарственного средства.

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

## Отдельные группы пациентов

Пациенты пожилого возраста. Фармакокинетика у пациентов пожилого возраста (в возрасте от 65 лет) подобна фармакокинетике у младших пациентов.

Пол. Фармакокинетика эторикоксиба подобна у мужчин и женщин.

Нарушение функции печени. У пациентов с легкими нарушениями функции печени (5-6 баллов по шкале Чайлда-Пью) при применении эторикоксиба в дозе 60 мг 1 раз в сутки средний показатель площади под фармакокинетической кривой "концентрация-время" (AUC) был примерно на 16 % больше, чем у здоровых добровольцев при такой же дозировке лекарственного средства. У пациентов с умеренными нарушениями функции печени (7-9 баллов по шкале Чайлда-Пью) при применении эторикоксиба в дозе 60 мг через сутки средний показатель AUC был подобен показателю у здоровых добровольцев, принимавших препарат в дозе 60 мг 1 раз в сутки ежедневно; применение эторикоксиба в дозе 30 мг 1 раз в сутки не изучалось в этой группе пациентов. Нет клинических или фармакокинетических данных относительно пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени ( $\geq 10$  баллов по шкале Чайлда-Пью).

Нарушение функции почек. Фармакокинетика однократной дозы эторикоксибу 120 мг у пациентов с умеренными и тяжелыми нарушениями функции почек, а также у пациентов с заболеваниями почек терминальной стадии, которым проводят гемодиализ, не отличается значительно от фармакокинетики у здоровых добровольцев. При гемодиализе лекарственное средство почти не выводится (клиренс диализа - примерно 50 мл/мин).

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

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

## **Показания**

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

Непродолжительное лечение умеренной послеоперационной боли, связанной со стоматологическими операциями.

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

## **Противопоказание**

Лекарственное средство Эксиб® противопоказано:

- при гиперчувствительности к действующему или к любому вспомогательному веществу препарата;
- при активной пептической язве или активном желудочно-кишечном кровотечении;
- пациентам, у которых возникал бронхоспазм, острый ринит, назальные полипы, ангионевротический отек, крапивница или другие аллергические реакции после применения ацетилсалициловой кислоты или НПВС, включая ингибиторы ЦОГ-2;
- в период беременности и кормления грудью;
- при тяжелых нарушениях функции печени (альбумин сыворотки крови  $< 25$  г/л или  $\geq 10$  баллов по шкале Чайлда-Пью);
- если рассчитанный почечный клиренс креатинина  $< 30$  мл/мин;
- детям в возрасте до 16 лет;
- при воспалительных заболеваниях кишечника;
- при застойной сердечной недостаточности (NYHA II-IV);
- пациентам с артериальной гипертензией, у которых показатели артериального давления постоянно выше 140/90 мм рт. ст. и недостаточно контролируются;
- при диагностированной ишемической болезни сердца, заболеваниях периферических артерий и/или цереброваскулярных заболеваниях.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды 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, которые применяют пероральные антикоагулянты, следует часто проверять показатели протромбинового времени МНО, особенно в первые дни приема эторикоксиба или при изменении его дозировки.

Диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и антагонисты рецепторов ангиотензина II. НПВС могут ослаблять эффект диуретиков и других антигипертензивных препаратов. У некоторых пациентов с нарушениями функции почек (например, у пациентов с дегидратацией или у

пациентов пожилого возраста с ослабленной функцией почек) одновременное применение ингибитора АПФ или антагонистов рецепторов ангиотензина II и препаратов, ингибирующих циклооксигеназу, может приводить к дальнейшему нарушению функции почек, включая острую почечную недостаточность, которая обычно имеет обратимый характер. Следует помнить о возможности таких взаимодействий у пациентов, применяющих эторикокиб одновременно с ингибиторами АПФ или с антагонистами рецепторов ангиотензина II. Поэтому такие комбинации следует назначать с осторожностью, особенно пациентам пожилого возраста. Следует провести надлежащую гидратацию и рассмотреть вопрос о проведении мониторинга функции почек в начале комбинированного лечения, а также с определенной периодичностью и в дальнейшем.

Ацетилсалициловая кислота. В процессе исследования с участием здоровых добровольцев в условиях равновесного состояния применение эторикокиба в дозе 120 мг 1 раз в сутки не влияло на антиагрегантную активность ацетилсалициловой кислоты (81 мг 1 раз в сутки). Эторикокиб можно назначать одновременно с ацетилсалициловой кислотой в дозах, применяемых для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (применение ацетилсалициловой кислоты в низких дозах). Однако одновременное применение низких доз ацетилсалициловой кислоты и эторикокиба может увеличивать частоту возникновения язвы ЖКТ и других осложнений по сравнению с монотерапией эторикокибом. Не рекомендуется одновременное применение эторикокиба с ацетилсалициловой кислотой, дозы которой выше профилактических, а также с другими НПВС.

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

#### Фармакокинетические взаимодействия

Влияние эторикокиба на фармакокинетику других препаратов.

Литий. НПВС ослабляют выведение лития почками, тем самым повышая его уровень в плазме крови. Если необходимо, проводят тщательный контроль уровня лития в крови и корректируют дозу лития в течение одновременного применения этих препаратов, а также при прекращении применения НПВС.

Метотрексат. В процессе двух исследований изучались эффекты эторикокиба при применении в дозах 60 мг, 90 мг или 120 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней пациентам, которые применяли 1 раз в неделю метотрексат в дозе от 7,5 до 20 мг

при ревматоидном артрите. Эторикоксиб в дозе 60 мг и 90 мг не влиял на концентрацию в плазме крови или на почечный клиренс метотрексата. В одном исследовании при применении эторикоксиба в дозе 120 мг не наблюдалось влияния на концентрацию в плазме крови и почечный клиренс метотрексата, тогда как в другом исследовании при применении эторикоксиба в дозе 120 мг концентрация метотрексата в плазме крови повышалась на 28 %, а почечный клиренс метотрексата снижался на 13 %. При одновременном назначении эторикоксиба и метотрексата следует проводить соответствующий мониторинг относительно появления токсического воздействия метотрексата.

Пероральные контрацептивы. Эторикоксиб в дозе 60 мг при одновременном применении с пероральными контрацептивами, содержащими 35 мкг этинилэстрадиола и 0,5-1 мг норэтиндрона, в течение 21 дня приводил к повышению показателя AUC<sub>0-24h</sub> в равновесном состоянии для этинилэстрадиола на 37%. Эторикоксиб в дозе 120 мг при применении с указанными пероральными контрацептивами одновременно или через 12 часов повышал в равновесном состоянии значение AUC<sub>0-24h</sub> этинилэстрадиола на 50-60 %. О таком повышении концентрации этинилэстрадиола следует помнить при выборе перорального контрацептива с различным содержанием этинилэстрадиола, который будет применяться одновременно с эторикоксибом. Повышение экспозиции этинилэстрадиола может увеличивать частоту возникновения побочных реакций, связанных с применением пероральных контрацептивов (например, тромбоемболии вен у женщин группы риска).

Гормонозаместительная терапия. Прием 120 мг эторикоксиба с гормонозаместительными препаратами, включающими конъюгированные эстрогены (0,625 мг "Премарина<sup>™</sup>"), в течение 28 дней увеличивает средний показатель AUC<sub>0-24h</sub> в равновесном состоянии неконъюгированного эстрогена (на 41%), эквилину (на 76%) и 17-β-эстрадиола (на 22%).

Влияние доз эторикоксиба, рекомендованных для длительного применения (60 мг и 90 мг), не изучалось. По сравнению с увеличением дозировки с 0,625 мг до 1,25 мг при монотерапии препаратом "Премарин<sup>™</sup>", влияние эторикоксиба в дозах 120 мг на AUC<sub>0-24h</sub> эстрогенных компонентов препарата "Премарин<sup>™</sup>" было меньше, чем на половину. Клиническое значение такого повышения неизвестно, а прием высоких доз препарата "Премарин<sup>™</sup>" одновременно с эторикоксибом не изучался. Следует принимать во внимание такое увеличение концентрации эстрогена при выборе гормонального препарата для применения в период постменопаузы при одновременном применении с эторикоксибом, поскольку рост экспозиции эстрогена повышает риск возникновения побочных реакций при заместительной гормонотерапии.

Преднизон/преднизолон. В исследованиях 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 влияние на показатель AUC<sub>0-24h</sub> в равновесном состоянии и на выведение дигоксина почками. Наблюдалось увеличение показателя C<sub>max</sub> дигоксина (примерно на 33 %). Такое повышение обычно не является существенным у большинства пациентов. Однако следует наблюдать за состоянием пациентов с высоким риском токсического действия дигоксина при одновременном назначении эторикоксиба и дигоксина.

Влияние эторикоксиба на препараты, метаболизирующиеся сульфотрансферазами

Эторикоксиб является ингибитором активности человеческой сульфотрансферазы, в частности SULT1E1, а также может повышать концентрацию этинилэстрадиола в сыворотке крови. Поскольку до сих пор данных о влиянии многочисленных сульфотрансфераз недостаточно, а клинические эффекты многих препаратов до сих пор изучаются, целесообразно с осторожностью назначать эторикоксиб одновременно с другими препаратами, которые метаболизируются в основном человеческими сульфотрансферазами (например, пероральный сальбутамол и миноксидил).

Влияние эторикоксиба на препараты, которые метаболизируются изоферментами CYP

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

Влияние других препаратов на фармакокинетику эторикоксиба

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

Кетоконазол. Кетоконазол является мощным ингибитором CYP3A4. При применении здоровым добровольцам в дозах 400 мг 1 раз в сутки в течение 11 дней кетоконазол не оказывал клинически значимого влияния на

фармакокинетику эторикоксиба в однократной дозе 60 мг (увеличение AUC на 43 %).

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

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

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

## **Особенности по применению**

### **Влияние на ЖКТ**

Сообщалось об осложнениях со стороны верхних отделов ЖКТ (перфорации, язвы или кровотечения), иногда с летальным исходом, у пациентов, которые применяли эторикоксиб.

С осторожностью следует назначать НПВС пациентам с повышенным риском осложнений со стороны ЖКТ, пациентам пожилого возраста, пациентам, которые применяют любой другой НПВС или ацетилсалициловую кислоту одновременно, или пациентам с желудочно-кишечными заболеваниями в анамнезе, а именно: язвами и желудочно-кишечными кровотечениями в анамнезе.

Есть дополнительный риск развития побочных реакций со стороны ЖКТ (желудочно-кишечная язва или другие осложнения со стороны ЖКТ) при одновременном применении эторикоксиба и ацетилсалициловой кислоты (даже в низких дозах). В процессе длительных клинических исследований не наблюдалось выраженного различия в безопасности в отношении ЖКТ при применении селективного ингибитора ЦОГ-2 + ацетилсалициловая кислота и НПВС + ацетилсалициловая кислота.

## Влияние на сердечно-сосудистую систему

Клинические исследования указывают на то, что применение лекарственных средств класса селективных ингибиторов ЦОГ-2 может быть связано с риском возникновения тромботических осложнений (особенно инфаркта миокарда и инсульта) по сравнению с плацебо и некоторыми НПВС. Поскольку риск сердечно-сосудистых осложнений возрастает при увеличении дозы и длительности применения эторикоксиба, препарат следует назначать на как можно более короткий период времени и в самой низкой эффективной суточной дозе. Нужно периодически пересматривать потребность пациентов в симптоматическом облегчении боли и реакцию на лечение, особенно у пациентов с остеоартритом.

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

Селективные ингибиторы ЦОГ-2 не заменяют применение ацетилсалициловой кислоты для профилактики тромбоэмболических сердечно-сосудистых заболеваний, поскольку не оказывают антиагрегантного действия. Поэтому не следует отменять прием антиагрегантных препаратов.

## Влияние на почки

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

## Задержка жидкости, отеки и артериальная гипертензия

Как и при применении других препаратов, ингибирующих синтез простагландинов, задержка жидкости, отеки и артериальная гипертензия наблюдались у пациентов, которым применяли эторикоксиб. Все НПВС, включая эторикоксиб, могут приводить к развитию или рецидиву застойной сердечной недостаточности. Информацию о реакции в зависимости от дозы см. в разделе "Фармакологические свойства. Фармакодинамика". С осторожностью необходимо назначать препарат пациентам с сердечной недостаточностью, нарушениями

функции левого желудочка или артериальной гипертензией в анамнезе, а также пациентам с отеками, возникшими по любым другим причинам. При клинических признаках ухудшения состояния таких пациентов следует принять соответствующие меры, включая отмену эторикоксиба.

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

#### Влияние на печень

Повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспаратаминотрансферазы (АСТ) (примерно в 3 или более раз по сравнению с верхней границей нормы (ВГН)) наблюдалось примерно у 1% пациентов, которые принимали участие в клинических исследованиях и применяли эторикоксиб в дозах 30 мг, 60 мг и 90 мг в сутки в течение периода до 1 года.

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

#### Общие указания

Если в течение лечения у пациента наблюдается ухудшение функции любой из систем органов, указанных выше, следует принять соответствующие меры и рассмотреть вопрос об отмене эторикоксиба.

Необходимо обеспечить соответствующее медицинское наблюдение при применении эторикоксиба пациентам пожилого возраста и пациентам с нарушениями функции почек, печени или сердца.

С осторожностью следует начинать лечение эторикоксибом пациентам с дегидратацией. Рекомендуется провести регидратацию до начала применения эторикоксиба.

О развитии серьезных кожных реакций, в некоторых случаях с летальным исходом, в частности эксфолиативного дерматита, синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза, очень редко сообщалось при применении НПВС и некоторых селективных ингибиторов ЦОГ-2 во время постмаркетингового наблюдения (см. раздел "Побочные реакции"). Самый высокий риск развития таких реакций у пациентов - в начале терапии, а начало их проявлений в большинстве случаев - в течение первого месяца лечения. Серьезные реакции гиперчувствительности (такие как анафилаксия и ангионевротический отек) наблюдались у пациентов, которые применяли эторикоксиб. Некоторые селективные ингибиторы ЦОГ-2 повышают риск возникновения кожных реакций у пациентов с аллергической реакцией к любому препарату в анамнезе. Эторикоксиб следует отменить при первых проявлениях высыпаний на коже, повреждений слизистой оболочки или других признаках гиперчувствительности.

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

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

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

Важная информация о вспомогательных веществах

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

Применение в период беременности или кормления грудью.

Беременность

Нет клинических данных о применении эторикоксиба в период беременности. Исследования на животных продемонстрировали репродуктивную токсичность. Потенциальный риск для беременных неизвестен. Применение эторикоксиба в течение последнего триместра беременности, как и других препаратов, ингибирующих синтез простагландинов, может приводить к отсутствию сокращений матки и, как следствие, к задержке или удлинению родов и преждевременному закрытию боталового протока и легочной гипертензии. Сообщалось о случаях нарушения функции почек плода, что приводило к уменьшению объема амниотической жидкости (олигогидрамнион) у беременных женщин, принимавших нестероидные противовоспалительные препараты

(НПВП) на двадцатой неделе беременности или позже. Иногда это может приводить к нарушению функции почек у новорожденных. Указанные эффекты могут возникать вскоре после начала лечения НПВП; олигогидрамнион обычно является обратимым после прекращения лечения. Применение эторикоксиба противопоказано в период беременности. Если женщина забеременела во время лечения, эторикоксиб необходимо отменить.

#### Период кормления грудью

Неизвестно, проникает ли эторикоксиб в грудное молоко. У крыс эторикоксиб выводится в молоко. Женщины, применяющие эторикоксиб, не должны кормить грудью.

#### Фертильность

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

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Пациенты, у которых во время применения эторикоксиба возникает головокружение, вертиго или сонливость, не должны управлять автотранспортом и работать с другими механизмами.

### **Способ применения и дозирование**

Лекарственное средство Эксиб® применять перорально. Лекарственное средство можно принимать независимо от приема пищи. Начало эффекта препарата наступает быстрее при приеме перед едой. Это нужно учитывать при необходимости быстрого ослабления симптомов.

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

#### Остеоартрит

Рекомендуемая доза составляет 30 мг 1 раз в сутки. У некоторых пациентов при недостаточном ослаблении симптомов увеличение дозы до 60 мг 1 раз в сутки может повысить эффективность. При отсутствии эффекта следует рассмотреть

вопрос о других возможных методах лечения.

### Ревматоидный артрит

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

### Анкилозирующий спондилит

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

### Острая боль

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

### Острый подагрический артрит

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

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

Дозы, превышающие рекомендованные для каждого показания, не имеют дополнительной эффективности или не изучались, поэтому:

доза при остеоартрите не должна превышать 60 мг в сутки;

доза при ревматоидном артрите и анкилозирующем спондилите не должна превышать 90 мг в сутки;

доза при острой подагре не должна превышать 120 мг в сутки в течение максимального периода лечения 8 дней;

доза при острой боли после стоматологического оперативного вмешательства не

должна превышать 90 мг в сутки в течение максимального 3-дневного периода.  
Пациенты пожилого возраста

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

#### Нарушение функции печени

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

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

#### Нарушение функции почек

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

Дети.

Лекарственное средство Эксиб® противопоказано детям в возрасте до 16 лет.

### **Передозировка**

В процессе клинических исследований после применения однократной дозы эторикоксиба до 500 мг или многократного приема до 150 мг в сутки в течение 21 дня не наблюдалось значительных токсических эффектов. Сообщалось об острой передозировке эторикоксибом, хотя в большинстве случаев о побочных реакциях не сообщалось. Побочные реакции, которые наблюдались чаще всего, соответствовали профилю безопасности эторикоксиба (реакции со стороны ЖКТ, со стороны сердца и почек).

В случае передозировки целесообразно принять обычные поддерживающие меры, например удаление неабсорбированного препарата из ЖКТ, ведение

клинического наблюдения, в случае необходимости - проведение поддерживающего лечения.

Еторикоксиб не выводится при гемодиализе; неизвестно, выводится ли лекарственное средство при проведении перитонеального диализа.

## **Побочные эффекты**

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

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

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

В программе оценки безопасности для сердечно-сосудистой системы по данным трех контролируемых исследований с активным препаратом сравнения 17412 пациентов с остеоартритом или ревматоидным артритом применяли эторикоксиб (в дозах 60 мг или 90 мг) в среднем в течение примерно 18 месяцев. Данные о безопасности и более подробная информация об этой программе представлены в разделе "Фармакологические свойства".

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

Об указанных далее побочных реакциях сообщалось с большей частотой при применении препарата, чем плацебо, в процессе клинических исследований с участием пациентов с остеоартритом, ревматоидным артритом, хронической

болью в нижней части спины или анкилозирующим спондилитом, которые применяли еторикоксиб в дозе 30 мг, 60 мг или 90 мг в течение 12 недель (исследования по программе MEDAL, краткосрочные исследования по острой боли и постмаркетинговый опыт).

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

Сообщения о подозреваемых побочных реакциях

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях после регистрации лекарственного средства является важной процедурой. Это позволяет продолжать мониторинг соотношения "польза/риск" для соответствующего лекарственного средства. Медицинским работникам необходимо сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях через национальную систему сообщений.

### **Срок годности**

2 года.

### **Производитель**

ЧАО "Фармацевтическая фирма "Дарница".

Местонахождение производителя и адрес места осуществления его деятельности.

Украина, 02093, г. Киев, ул. Бориспольская, 13.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Упаковка**

По 60 мг, по 90 мг, по 10 таблеток в контурной ячеистой упаковке, по 1 или по 3 контурные ячеистая упаковка в пачке;

по 120 мг, по 10 таблеток в контурной ячеистой упаковке, по 1 контурной ячеистой упаковке в пачке.

## **Условия хранения**

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

Хранить в недоступном для детей месте.