

Состав

действующее вещество: эторикокиб;

1 таблетка содержит 30 мг, 60 мг, 90 мг или 120 мг эторикокиба;

другие составляющие: кальция гидрофосфат, целлюлоза микрокристаллическая, натрия кроскармеллоза, магния стеарат;

оболочка таблетки: опадрай II белый 31K28459 (титана диоксид (E171), моногидрат лактозы, гипромеллоза, триацетин).

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства: белые круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с тиснением «E9OX» с одной стороны и «30» или «60», или «90», или «120» с другой стороны.

Фармакотерапевтическая группа

Нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты. Коксибы. Код АТХ M01A H05.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика.

Механизм действия.

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

В ходе клинических фармакологических исследований эторикокиб дозозависимо ингибировал ЦОГ-2 без ингибирования ЦОГ-1 при применении в дозах до 150 мг в сутки. Эторикокиб 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 улучшает состояние при болях и оценку пациента относительно состояния заболевания. Эти положительные эффекты наблюдались уже на второй день лечения и сохранялись в течение периода до 52 недель. В ходе исследований с применением эторикокиба в дозе 30 мг 1 раз в сутки эффективность этого лекарственного средства превышала плацебо в течение 12 недель лечения (использовались оценки, которые применялись в других исследованиях). Во время исследования подбора дозы эторикокиб в дозе 60 мг демонстрировал значительно более выраженное улучшение, чем в дозе 30 мг, относительно всех 3 основных конечных точек 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 относительно выраженности боли, воспаления, а также подвижности. В ходе исследований по оценке доз 60 мг и 90 мг положительные эффекты сохранялись в течение 12-недельного периода лечения. 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, согласно общей оценке боли пациентов (0-100 мм визуальная аналоговая шкала), со средним улучшением -2,71 мм (95% ДИ [доверительный интервал]: -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 эторикокиб 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 эторикокиба наблюдались на второй день после начала терапии и сохранялись в течение 52-недельного периода лечения. В ходе второго исследования по оценке дозы 60 мг по сравнению с дозой 90 мг эторикокиб 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 применялся 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 лекарственных средств 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 лекарственного средства.

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 лекарственным средством 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 (ОА) и 5700 - с ревматоидным артритом (РА), которые применяли эторикоксиб в дозе 60 мг (ОА) или 90 мг (ОА и РА) 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 лекарственного средства 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 ОА, получавших эторикоксиб в дозе 90 мг в сутки (в

1,5 раза выше рекомендованной дозы для лечения ОА), 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 участвовали 4086 пациентов с РА, получавших лечение эторикоксибом в дозе 90 мг в сутки или диклофенаком 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 пациент с ОА и РА, 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 в отношении 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 лекарственных средств 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 лекарственного средства 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) была сопоставимой у эторикоксиба и диклофенака (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.

По протоколу: все осложнения во время исследуемой терапии или в течение 14 дней после ее прекращения (за исключением пациентов, которые приняли < 75 % исследуемого лекарственного средства или принимали неисследованные нестероидные противовоспалительные средства > 10 % всего периода).

По намерению лечиться: все подтвержденные осложнения до окончания исследования (в т. ч. у пациентов, которые могли подвергнуться вмешательству, не связанному с исследованием, с последующим прекращением приема исследуемого лекарственного средства).

Общее количество рандомизированных пациентов: 17412 в группе эторикоксиба и 17289 в группе диклофенака.

Показатель сердечно-сосудистой смертности, как и общей смертности, был подобным 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 диклофенака. Частота такой побочной реакции, как застойная сердечная недостаточность (прекращение приема лекарственного средства 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 с 150 мг диклофенака в группе OA 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 лекарственного средства наблюдалась в случае приема эторикоксиба 90 мг, чем 60 мг.

Результаты желудочно-кишечной переносимости в программе MEDAL.

Значительно меньший показатель отмены лекарственного средства 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 лекарственного средства 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, одновременно применяющих аспирин 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 ≥ 75 лет (1,35 [95% ДИ 0,94, 1,87] реакции 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 лекарственного средства вследствие возникновения побочных реакций со стороны печени, чем диклофенак. В объединенной программе MEDAL 0,3% пациентов, применявших эторикоксиб, и 2,7% пациентов, применявших диклофенак, прекратили применение лекарственного средства вследствие возникновения побочных реакций со стороны печени. Показатель на 100 пациенто-лет составлял 0,22 при применении эторикоксиба и 1,84 при применении диклофенака (p -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 относительно тромботических осложнений. В ходе клинических исследований, за исключением исследований программы MEDAL, примерно 3100 пациентов получали эторикоксиб в дозах ≥ 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 ≥ 60 мг, плацебо или другие НПВС [нестероидные противовоспалительные средства] (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, получавших лечение эторикоксибом в дозе 120 мг 1 раз в сутки, чем у пациентов, получавших лечение напроксеном в дозе 500 мг 2 раза в сутки или ибупрофеном 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 ходе рандомизированного, вдвойне слепого, плацебоконтролируемого 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 от 60 до 85 лет, придерживающихся 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 лекарственные средства 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_{0-24hr} составляет 37,8 мкг × ч/мл. В пределах клинического дозирования фармакокинетика эторикоксиба является линейной.

При приеме эторикоксиба в дозе 120 мг во время еды (пища с высоким содержанием жиров) не наблюдалось влияния на степень абсорбции эторикоксиба. Скорость абсорбции менялась, 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 концентрациями 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'-карбоксиметил-эторикоксиб, 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 разового внутривенного введения здоровым добровольцам 25 мг эторикоксиба, меченого радиоизотопом, 70 % радиоактивного лекарственного средства выводится с мочой и 20 % - с калом, главным образом 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 лекарственного средства 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 легким нарушением функции печени (5-6 баллов по шкале Чайлда-Пью) при применении эторикоксиба в дозе 60 мг 1 раз в сутки средний показатель AUC примерно на 16% больше, чем у здоровых добровольцев при такой же дозировке эторикоксиба. У пациентов с умеренным нарушением 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 эторикоксиб 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 тяжелым нарушением функции печени (≥ 10 баллов по шкале Чайлда-Пью).

Нарушение функции почек. Фармакокинетика разовой 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 значительным образом от фармакокинетики у здоровых добровольцев. При гемодиализе эторикоксиб почти не выводится (клиренс диализа - примерно 50 мл/мин).

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

В ходе исследования фармакокинетики ($n = 16$), которое 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 лекарственное средство в дозе 90 мг 1 раз в сутки, была подобной фармакокинетике у взрослых, которые применяли эторикоксиб в дозе 90 мг 1 раз в сутки. Безопасность и эффективность применения эторикоксиба детям не установлены.

Показания

Для симптоматической терапии при остеоартрите, ревматоидном артрите, анкилозирующем спондилите, а также при боли и признаках воспаления, связанных с острым подагрическим артритом.

Для непродолжительного лечения умеренной послеоперационной боли, связанной со стоматологическими операциями.

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

Противопоказание

- Гиперчувствительность к действующему или любому вспомогательному веществу лекарственного средства;
- Активная пептическая язва или активное желудочно-кишечное кровотечение;
- Пациенты, 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 (циклооксигексаназа-2);
- Период беременности и кормления грудью;
- Тяжелые нарушения функции печени (альбумин сыворотки крови < 25 г/л или ≥ 10 баллов по шкале Чайлда-Пью);
- Пациенты, у которых рассчитанный почечный клиренс креатинина < 30 мл/мин;
- Дети в возрасте до 16 лет;
- Воспалительные заболевания кишечника;
- Застойная сердечная недостаточность (функциональный класс II-IV по классификации NYHA [Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация]);
- Пациенты с артериальной гипертензией, у которых показатели артериального давления постоянно выше 140/90 мм рт. ст. и недостаточно контролируются;
- Диагностирована ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических артерий и/или цереброваскулярные заболевания.

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. Нестероидные противовоспалительные средства могут ослаблять эффект диуретиков и других антигипертензивных средств. У некоторых пациентов с нарушением функции почек (например у пациентов с дегидратацией или у пожилых пациентов с ослабленной функцией почек) одновременное применение ингибитора АПФ или антагонистов рецепторов ангиотензина II и лекарственных средств, ингибирующих циклооксигеназу, может приводить к дальнейшему ухудшению функции почек, включая острую почечную недостаточность, что 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 ходе 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, если ее дозы выше профилактических, а также с другими нестероидными противовоспалительными средствами.

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

Фармакокинетические взаимодействия.

Влияние эторикокиба на фармакокинетику других лекарственных средств.

Литий. Нестероидные противовоспалительные средства ослабляют выведение лития почками, тем самым повышая уровень лития в плазме крови. Если необходимо, проводят тщательный контроль уровня лития в крови и корректируют дозу лития в течение одновременного применения этих лекарственных средств, а также при прекращении применения нестероидных противовоспалительных средств.

Метотрексат. В ходе двух исследований изучались эффекты эторикоксиба при применении в дозах 60 мг, 90 мг или 120 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней пациентами, которые получали 1 раз в неделю метотрексат в дозе от 7,5 до 20 мг при ревматоидном артрите. Эторикоксиб в дозе 60 и 90 мг не влиял на концентрацию в плазме крови или 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 вызывал повышение показателя AUC_{0-24hr} в равновесном состоянии для этинилэстрадиола на 37%. Эторикоксиб в дозе 120 мг при применении с вышеуказанными пероральными контрацептивами одновременно или через 12 часов повышал в равновесном состоянии значение AUC_{0-24hr} 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 тромбозов вен у женщин группы риска).

Гормонозаместительная терапия (ГЗТ). Прием 120 мг эторикоксиба с гормонозаместительными лекарственными средствами, включающими конъюгированные эстрогены (0,625 мг "Премарина[™]"), в течение 28 дней увеличивает средний показатель AUC_{0-24hr} в равновесном состоянии неконъюгированного эстрогена (на 41 %), эквилина (на 76 %) и 17-β-эстрадиола (на 22 %). Влияние доз эторикоксиба, рекомендованных для длительного применения (30 мг, 60 мг и 90 мг), не изучалось. По сравнению с увеличением дозировки с 0,625 мг до 1,25 мг при монотерапии лекарственным средством

"Премарин™", влияние эторикоксиба в дозах 120 мг на экспозицию (AUC_{0-24hr}) эстрогенных компонентов "Премарин™" было меньше, чем на половину. Клиническое значение такого повышения неизвестно, а прием высоких доз лекарственного средства "Премарин™" одновременно с эторикоксибом не изучался. Следует принимать во внимание такое увеличение концентрации эстрогена при выборе гормонального лекарственного средства 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 здоровым добровольцам не наблюдалось влияние на показатель AUC_{0-24hr} в равновесном состоянии и на выведение дигоксина почками. Наблюдалось увеличение показателя C_{max} дигоксина (примерно на 33 %). Такое повышение, как правило, 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 лекарственные средства, метаболизирующиеся сульфотрансферазами. Эторикоксиб является ингибитором активности человеческой сульфотрансферазы, в частности SULT1E1, а также может повышать концентрацию этинилэстрадиола в сыворотке крови. Поскольку на сегодня данных о влиянии многочисленных сульфотрансфераз недостаточно, а клинические эффекты многих лекарственных средств до сих пор изучаются, целесообразно с осторожностью назначать эторикоксиб одновременно с другими лекарственными средствами, которые метаболизируются главным образом человеческими сульфотрансферазами (например пероральный сальбутамол и миноксидил).

Влияние эторикоксиба на лекарственные средства, которые метаболизируются изоферментами CYP. По данным исследований *in vitro*, не ожидается угнетение цитохромов P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 или 3A4. В ходе 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 лекарственных средств 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 здоровыми добровольцами в дозах 400 мг 1 раз в сутки в течение 11 дней кетоконазол не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику эторикоксиба в разовой дозе 60 мг (увеличение AUC на 43 %).

Вориконазол и миконазол. Одновременное применение перорального вориконазола 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 назначение 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 лекарственные средства не оказывают клинически значимого влияния на фармакокинетику эторикоксиба.

Особенности по применению

Влияние на желудочно-кишечный тракт.

Сообщалось об осложнениях со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта (перфорации, язвы или кровотечения), иногда с летальным исходом, у пациентов, получавших эторикоксиб.

С осторожностью следует назначать нестероидные противовоспалительные средства пациентам с повышенным риском осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта; пациентам пожилого возраста, пациентам, применяющим любое другое нестероидное противовоспалительное средство или ацетилсалициловую кислоту одновременно, или пациентам с желудочно-кишечными заболеваниями в анамнезе, а именно язвами и желудочно-кишечными кровотечениями в анамнезе.

Существует дополнительный риск развития побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (желудочно-кишечная язва или другие осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта) при одновременном применении эторикоксиба и ацетилсалициловой кислоты (даже в низких дозах). В ходе длительных клинических исследований не наблюдалось выраженного различия в безопасности относительно желудочно-кишечного тракта при применении селективного ингибитора ЦОГ-2 с ацетилсалициловой кислотой и нестероидных противовоспалительных средств с ацетилсалициловой кислотой.

Влияние на сердечно-сосудистую систему.

Клинические исследования указывают на то, что применение лекарственных средств класса селективных ингибиторов ЦОГ-2 может быть связано с возникновением тромботических осложнений (особенно инфаркта миокарда и инсульта) по сравнению с плацебо и некоторыми нестероидными противовоспалительными средствами. Поскольку риск сердечно-сосудистых осложнений возрастает при увеличении дозы и длительности применения эторикоксиба, лекарственное средство следует назначать на как можно более короткий период времени и в самых низких эффективных суточных дозах. Следует 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 антиагрегантные лекарственные средства.

Влияние на почки.

Почечные простагландины могут играть компенсаторную роль в поддержании перфузии почек. Поэтому при состояниях, сопровождающихся ухудшением почечной перфузии, применение эторикоксиба может приводить к ослаблению образования простагландинов и, как следствие, почечного кровотока, тем самым ухудшая функцию почек. Высокий риск развития такой реакции существует у пациентов с уже имеющимся выраженным нарушением 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 лекарственных средств, ингибирующих синтез простагландинов, задержка жидкости, отеки и артериальная гипертензия наблюдались у пациентов, которым применяли эторикоксиб. Все нестероидные противовоспалительные средства, включая эторикоксиб, могут вызывать развитие или рецидив застойной сердечной недостаточности. О реакции в зависимости от дозы см. в разделе "Фармакологические свойства.

Фармакодинамика". С осторожностью лекарственное средство назначают пациентам с сердечной недостаточностью, нарушением 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.

Применение эторикоксиба, особенно в высоких дозах, может приводить к более частой и тяжелой артериальной гипертензии по сравнению с некоторыми другими нестероидными противовоспалительными средствами и селективными ингибиторами ЦОГ-2. Поэтому артериальную гипертензию следует контролировать до начала лечения эторикоксибом, и особое внимание следует 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 аспартатаминотрансферазы (АСТ) (в 3 или более раза по сравнению с верхней границей нормы) 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 пациентов с патологическими показателями функции печени. При признаках нарушения функции печени и при стойких патологических изменениях показателей функции печени (в 3 раза выше верхней границы нормы) 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. Нужно обеспечить

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

С осторожностью следует начинать лечение эторикоксибом пациентов с дегидратацией. Рекомендуется провести регидратацию до начала применения эторикоксиба. О развитии серьезных кожных реакций, в некоторых случаях с летальным исходом, в том числе эксфолиативного дерматита, синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза, очень редко сообщалось при применении нестероидных противовоспалительных средств 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, применяющих эторикоксиб. Некоторые селективные ингибиторы ЦОГ-2 повышают риск возникновения кожных реакций у пациентов с аллергической реакцией к любому лекарственному средству в анамнезе. Эторикоксиб следует отменить при первых проявлениях сыпи 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 лекарственных средств, ингибирующих циклооксигеназу/синтез простагландинов, не рекомендовано женщинам, планирующим беременность.

Важная информация о вспомогательных веществах.

Лекарственное средство содержит лактозу. Пациенты с редкой наследственной непереносимостью галактозы, недостаточностью лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции не должны применять это лекарственное средство.

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 лекарственных средств, ингибирующих синтез простагландинов, может приводить к отсутствию сокращений матки и преждевременному закрытию боталового протока. 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. В некоторых случаях 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 с молоком. Женщины, применяющие эторикоксиб, не должны кормить грудью.

Фертильность.

Применение эторикоксиба, как и других лекарственных средств, ингибирующих ЦОГ-2, не рекомендовано 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 применяют перорально. Еторикоксиб-Виста можно принимать независимо от приема пищи. Начало эффекта 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 длительности воздействия, следует проводить кратчайшие курсы лечения при применении наименьших эффективных суточных доз. Надо

периодически переоценивать потребность в облегчении симптомов и ответ на лечение, особенно у пациентов с остеоартритом.

Остеоартрит.

Рекомендуемая доза Еторикоксиб-Виста 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 улучшения эффекта следует рассмотреть вопрос о других возможных методах лечения.

Ревматоидный артрит.

Рекомендуемая доза Еторикоксиб-Виста 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 Еторикоксиб-Виста 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 Еторикоксиб-Виста применяют только в острый симптоматический период.

Острый подагрический артрит.

Рекомендуемая доза Эторикоксиба-Висты 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 на 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 лекарственных средств, Еторикоксиб-Висту следует назначать с осторожностью пациентам пожилого возраста.

Нарушение функции печени.

Независимо от показаний пациентам с нарушением функции печени легкой степени (5-6 баллов по шкале Чайлда-Пью) не следует превышать дозу 60 мг 1 раз в сутки. Пациентам с нарушением 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 нарушением функции печени умеренной степени, поэтому лекарственное средство следует назначать с осторожностью. Отсутствует клинический опыт применения пациентам с тяжелым нарушением функции печени (≥ 10 баллов по шкале Чайлда-Пью); поэтому лекарственное средство противопоказано таким пациентам.

Нарушение функции почек.

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

Дети.

Эторикоксиб противопоказан детям в возрасте до 16 лет.

Передозировка

В ходе клинических исследований применение разовой дозы эторикоксиба до 500 мг или многократный прием до 150 мг в сутки в течение 21 дня не вызывали существенных токсических эффектов. Сообщалось об острой передозировке эторикоксиба, хотя в большинстве случаев о побочных реакциях не сообщалось.

Симптомы. Побочные реакции, которые наблюдались чаще всего, соответствовали профилю безопасности эторикоксиба (такие как реакции со стороны желудочно-кишечного тракта, со стороны сердца и почек). Лечение. В случае передозировки целесообразно принять обычные поддерживающие меры, например удаление неабсорбированного лекарственного средства из желудочно-кишечного тракта, 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 ходе 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 ходе 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 веществом сравнения 17412 пациентов с остеоартритом или ревматоидным артритом получали 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 ходе клинических исследований с участием пациентов с острой послеоперационной болью после стоматологических, абдоминально-гинекологических хирургических

вмешательств, включая 614 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. О нижеприведенных побочных реакциях сообщалось с большей частотой при применении эторикоксиба, чем плацебо, в ходе клинических исследований с участием пациентов с остеоартритом, ревматоидным артритом, хронической болью в нижней части спины или анкилозирующим спондилитом, которые применяли эторикоксиб 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).

Таблица 2

Системы органов

Побочные реакции

Категория частоты*

Инфекции и инвазии

альвеолярный остит

часто

гастроэнтерит, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящего тракта

нечасто

Со стороны крови и лимфатической системы

анемия (преимущественно в результате желудочно-кишечного кровотечения), лейкопения, тромбоцитопения

нечасто

Со стороны иммунной системы

гиперчувствительность‡ β

нечасто

ангионевротический отек, анафилактические/анафилактоидные реакции, в том числе шок‡

редко

Со стороны обмена веществ, метаболизма

отеки / задержка жидкости

часто

снижение или усиление аппетита, увеличение массы тела

нечасто

Со стороны психики

тревожность, депрессия, ухудшение умственной деятельности, галлюцинации†

нечасто

спутанность сознания†, беспокойное состояние†

редко

Со стороны нервной системы

головокружение, головная боль

часто

дисгевзия, бессонница, парестезия/гипестезия, сонливость

нечасто

Со стороны органов зрения

нечеткость зрения, конъюнктивит

нечасто

Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата

шум в ушах, головокружение

нечасто

Со стороны сердца

сердцебиение, аритмия†

часто

фибрилляция предсердий, тахикардия‡, застойная сердечная недостаточность, неспецифические изменения на ЭКГ, стенокардия‡, инфаркт миокарда§

нечасто

Со стороны сосудистой системы

гипертензия

часто

приливы крови, нарушение мозгового кровообращения§, транзиторная ишемическая атака, гипертонический криз‡, васкулит‡

нечасто

Со стороны респираторной системы, органов грудной клетки и средостения

бронхоспазм‡

часто

кашель, диспноэ, носовое кровотечение

нечасто

Со стороны желудочно-кишечного тракта

боль в животе

очень часто

запор, метеоризм, гастрит, изжога / кислотный рефлюкс, диарея, диспепсия / дискомфорт в области эпигастрия, тошнота, рвота, эзофагит, язвы в ротовой полости

часто

вздутие живота, изменение характера перистальтики кишечника, сухость во рту, гастродуоденальные язвы, пептические язвы, в том числе перфорация и кровотечение ЖКТ, синдром раздраженного кишечника, панкреатит‡

нечасто

Со стороны гепатобилиарной системы

повышение уровня АЛТ, повышение уровня АСТ

часто

гепатит†

редко

печеночная недостаточность†, желтуха†

редко†

Со стороны кожи и подкожной клетчатки

экхимоз

часто

отек лица, зуд, сыпь, эритема†, крапивница†

нечасто

синдром Стивенса-Джонсона†, токсический эпидермальный некролиз†, стойкая медикаментозная эритема†

редко†

Со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани

спазмы/судороги мышц, скелетно-мышечная боль/судорога

нечасто

Со стороны почек и мочевыделительной системы

протеинурия, повышение уровня креатинина в сыворотке крови, почечная недостаточность/дисфункция† (см. раздел "Особенности применения")

нечасто

Общие расстройства и реакции в месте введения

астения/усталость, гриппоподобные симптомы

часто

боль в грудной клетке

нечасто

Лабораторные исследования

повышение уровня азота мочевины крови, повышение уровня креатинфосфокиназы, гиперкалиемия, повышение уровня мочевой кислоты

нечасто

снижение уровня натрия в крови

редко

* Категория частоты определяется для каждого срока побочного явления по частоте в базе данных клинических исследований: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100, < 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000, < 1/100$); редко ($\geq 1/10000, < 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$).

‡ Побочная реакция идентифицирована в ходе постмаркетингового наблюдения. Частота определялась по максимальной частоте в клинических исследованиях (данные собраны по утвержденным показаниям и дозам).

† категория частоты "редко" определялась в соответствии с Guideline on summary of product characteristics (2-й пересмотр, сентябрь 2009) на основании рассчитанной верхней границы 95 % доверительного интервала для 0 явлений с учетом количества участников, которые принимали лекарственное средство с действующим веществом эторикоксиб, в анализе данных III фазы, объединенных по дозе и показаниям (n = 15470).

§ Гиперчувствительность включает понятия: аллергия, медикаментозная аллергия, медикаментозная гиперчувствительность, гиперчувствительность, гиперчувствительность неуточненная, реакция гиперчувствительности и неуточненная аллергия.

§ По результатам анализа длительных, контролируемых с помощью плацебо и эторикоксиба клинических исследований, селективные ингибиторы ЦОГ-2 были связаны с увеличением риска возникновения серьезных артериальных тромботических осложнений, включая инфаркт миокарда и инсульт. Учитывая имеющиеся данные, маловероятно, что увеличение абсолютного риска возникновения таких явлений превысит 1 % в год (нечасто).

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 побочных реакциях после регистрации лекарственного средства имеет большое значение. Это позволяет проводить мониторинг соотношения польза/риск при применении этого лекарственного средства. Медицинским и фармацевтическим работникам, а также пациентам или их законным представителям следует сообщать обо всех случаях подозреваемых побочных реакций и отсутствия эффективности лекарственного средства в Государственный экспертный центр МЗ Украины по ссылке:

<https://aisf.dec.gov.ua/>

Срок годности

3 года.

Условия хранения

Для лекарственного средства не требуется специальных условий хранения. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 7 таблеток в блистере; по 1 или 4 блистера в пачке

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Синтон Хиспания, С.Л.

Местонахождение производителя и адрес места осуществления его деятельности.

Ул. К/Кастелло, no1, Сант Бои де Ллобрегат, Барселона, 08830, Испания