

Состав

действующее вещество: эторикоксиб;

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит эторикоксиб 30 мг, 60 мг, 90 мг или 120 мг;

другие составляющие: целлюлоза микрокристаллическая (E 460), кальция гидрофосфат, натрия кроскармеллоза, магния стеарат (E 470b);

покрытие таблетки: спирт поливиниловый (E 1203), титана диоксид (E 171), глицерол моностеарат (E 471), индигокармин алюминий лейко (E 132)*, железа оксид желтый (E 172)*, тальк (E 553b), сульфат .

*Не содержится в дозировке 90 мг.

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства:

Таблетки по 30 мг: двояковыпуклые таблетки яблоковидной формы, покрытые пленочной оболочкой, сине-зеленого цвета, с тиснением «30» с одной стороны и гладкие с другой.

Таблетки по 60 мг: двояковыпуклые таблетки яблоковидной формы, покрытые пленочной оболочкой, темно-зеленого цвета, с тиснением «60» с одной стороны и гладкие с другой.

Таблетки по 90 мг: двояковыпуклые таблетки яблоковидной формы, покрытые пленочной оболочкой, белого цвета, с тиснением «90» с одной стороны и гладкие с другой.

Таблетки по 120 мг: двояковыпуклые таблетки яблоковидной формы, покрытые пленочной оболочкой, бледно-зеленого цвета, с тиснением «120» с одной стороны и гладкие с другой.

Фармакотерапевтическая группа

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

Фармакологические свойства

Фармакодинамика.

Механизм действия.

Эторикокиб представляет собой пероральный селективный ингибитор циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) в пределах клинического диапазона доз.

В процессе клинических фармакологических исследований эторикокиб дозозависимо ингибировал ЦОГ-2 без ингибирования ЦОГ-1 при применении в дозах до 150 мг/сут. 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, индуцируемого импульсом воспаления и рассматривается как основной фактор, отвечающий за синтез простагландинных 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, 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 по состоянию заболевания. Эти положительные эффекты наблюдались уже во второй день лечения и сохранялись в течение периода до 52 недель. В процессе исследований с применением эторикокиба в дозе 30 мг 1 раз в сутки эффективность этого лекарственного средства превышала плацебо в течение 12 недель лечения (использовались такие оценки, что и в других исследованиях). При исследовании подбора дозы эторикокиб в дозе 60 мг демонстрировал значительно более выраженное улучшение, чем в дозе 30 мг относительно всех трех 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 выраженности боли, воспаления, а также подвижности. В процессе исследований оценки доз 60 мг и 90 мг положительные эффекты сохранялись 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 более эффективной, чем доза 60 мг, согласно методу Общей оценки боли пациентов (0–100 мм визуальная аналоговая шкала) со средним улучшением - 2,71 (95% ДИ: -4,98; -0,45).

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 ч 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 процессе 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 показал похожую эффективность по сравнению с напроксеном 1000 мг ежедневно. У пациентов, не демонстрировавших адекватного ответа во время применения 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 (95% ДИ: -4,88; -0,52).

При клиническом исследовании послеоперационной зубной боли эторикокиб в дозе 90 мг применяли 1 раз в сутки до трех дней. В подгруппе пациентов с умеренной болью в исходном состоянии эторикокиб 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/0 мг/кодеина 6 (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 эторикокиба 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 анальгезивного действия (ощутимое облегчение боли) 90 мг эторикокиба наблюдалось уже через 28 минут после приема лекарственного средства.

Безопасность.

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

Программа MEDAL была проспективно разработанной программой относительно результатов безопасности со стороны сердечно-сосудистой системы, полученных по объединенным данным трех рандомизированных, двойно слепых,

контролируемых активным лекарственным препаратом сравнения исследований (исследования MEDAL, EDGE II и EDGE).

В исследовании MEDAL, направленном на определение влияния на сердечно-сосудистую систему, участвовали 17804 пациента с остеоартритом (ОА) и 5700 – с ревматоидным артритом (РА), применявших эторикоксиб в дозе 60 мг (ОА) или 9 и РА) или диклофенак в дозе 150 мг/сут в течение в среднем 20,3 месяца (максимально – 42,3 месяца, медиана – 21,3 месяца). В данном исследовании были зафиксированы только серьезные побочные реакции и прекращение приема лекарственного средства в результате каких-либо побочных реакций.

В процессе исследований EDGE и EDGE II сравнивали желудочно-кишечную переносимость эторикоксиба и диклофенака. В исследовании EDGE принимали участие 7111 пациентов с ОА, которые применяли эторикоксиб в дозе 90 мг/сут (в 1,5 раза выше рекомендуемой дозы для лечения ОА), или диклофенак в дозе 150 мг/сут в среднем 9,1 месяца (максимум – 16,6 месяца, медиана – 11,4 месяца). В исследовании EDGE II принимали участие 4086 пациентов с РА, получавших лечение эторикоксибом в дозе 90 мг/сут или диклофенаком в дозе 150 мг/сут в течение в среднем 19,2 месяца (максимум – 33,1 месяца, медиана – 24 месяца).

В объединенной программе MEDAL принимал участие 34701 пациент с ОА и РА, получавший лечение в течение периода в среднем 17,9 месяца (максимум – 42,3 месяца, медиана – 16,3 месяца); около 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 лекарственных средств и ацетилсалициловой кислоты в низких дозах.

Общая сохранность.

Не было существенных отличий 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) сравнима в эторикоксибе и диклофенаке (данные подведены в таблице 1). Не было существенных отличий 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 или 90 мг и диклофенака в дозе 150 мг был одинаковым.

Таблица 1

Показатели подтвержденных тромботических осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (объединенная программа MEDAL)

Усложнение	Эторикоксиб	Диклофенак	Сравнение между группами лечения
	(N=16819)	(N=16483)	
	25836	24766	
	пациенто-лет	пациенто-лет	
	Показатель†	Показатель†	Относительный риск
	(95 % ДИ)	(95 % ДИ)	(95 % ДИ)

Подтверждены серьезные тромботические побочные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы

По протоколу	1,24 (1,11; 1,38)	1,30 (1,17; 1,45)	0,95 (0,81; 1,11)
--------------	-------------------	-------------------	-------------------

По намерению лечиться	1,25 (1,14; 1,36)	1,19 (1,08; 1,30)	1,05 (0,93; 1,19)
-----------------------	----------------------	----------------------	-------------------

Подтвержденные осложнения со стороны сердца

По протоколу	0,71 (0,61; 0,82)	0,78 (0,68; 0,90)	0,90 (0,74; 1,10)
--------------	----------------------	----------------------	-------------------

По намерению лечиться	0,69 (0,61; 0,78)	0,70 (0,62; 0,79)	0,99 (0,84; 1,17)
-----------------------	----------------------	----------------------	-------------------

Подтверждены цереброваскулярные осложнения

По протоколу	0,34 (0,28; 0,42)	0,32 (0,25; 0,40)	1,08 (0,80; 1,46)
--------------	----------------------	----------------------	-------------------

По намерению лечиться	0,33 (0,28; 0,39)	0,29 (0,24; 0,35)	1,12 (0,87; 1,44)
-----------------------	----------------------	----------------------	-------------------

Подтверждены осложнения со стороны периферических сосудов

По протоколу	0,20 (0,15; 0,27)	0,22 (0,17; 0,29)	0,92 (0,63; 1,35)
--------------	----------------------	----------------------	-------------------

По намерению лечиться	0,24 (0,20; 0,30)	0,23 (0,18; 0,28)	1,08 (0,81; 1,44)
-----------------------	----------------------	----------------------	-------------------

†Осложнений на 100 пациенто-лет; ДИ – доверительный интервал.

N – общее количество пациентов в популяции по протоколу.

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 неисследуемые нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) > 10% всего периода).

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

Общее количество рандомизированных пациентов: 17 412 в группе эторикоксиба и 17 289 в группе диклофенака.

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

Кардиоренальные осложнения.

Приблизительно 50% пациентов, принятых в исследовании MEDAL, имели артериальную гипертензию в анамнезе на начальном этапе. В этом исследовании частота прекращения лечения вследствие 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 аналогична 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. диклофенак 150 мг (статистически значимое различие 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, серьезные и требовавшие 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, значительно выше при приеме эторикоксиба по сравнению с приемом диклофенака 150 мг, и этот эффект зависел от дозы (статистически

значимое различие при приеме эторикоксиба 90 мг, но не эторикоксиба).

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 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 при приеме эторикоксиба 90 мг, чем 60 мг.

Результаты желудочно-кишечной переносимости в программе MEDAL.

Значительно меньший показатель отмены лекарственного средства вследствие возникновения какого-либо клинического осложнения со стороны ЖКТ (например диспепсии, абдоминальной боли, язвы) наблюдался при применении эторикоксиба, чем при применении 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 следующими: 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, считавшихся осложненными, включала перфорации, обструкции и осложненные кровотечения; подгруппа общих реакций со стороны верхнего отдела ЖКТ, считавшихся неосложненными, включала неосложненные кровотечения и неосложненные язвы. Значительно меньший показатель частоты общих реакций со стороны верхних отделов ЖКТ наблюдался при применении эторикоксиба, чем при диклофенаке. Отсутствовала существенная разница 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 отличия между эторикоксибом и диклофенаком. Преимущество эторикоксиба относительно влияния на верхний отдел ЖКТ по сравнению с диклофенаком не было статистически значимым у пациентов, одновременно применявших ацетилсалициловую кислоту в низких дозах (приблизительно 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]) реакций на 100 пациенто-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) не отличались статистически при применении эторикоксиба и диклофенака.

Результаты программы MEDAL по безопасности для печени.

Эторикоксиб был ассоциирован со статистически значительно меньшей частотой отмены лекарственного средства вследствие 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 составил 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 было несерьезным.

Дополнительные данные по безопасности для сердечно-сосудистой системы относительно тромботических осложнений. В процессе клинических исследований, за исключением исследований программы MEDAL, около 3100 пациентов получали эторикоксиб в дозах ≥ 60 мг/сут 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 других 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) простаглицлина без влияния на тромбоцитарный тромбоксан. Клиническое значение этих данных не известно.

Дополнительные данные по безопасности для ЖКТ.

Во время двух 12-недельных двойно слепых эндоскопических исследований кумулятивная частота возникновения гастродуоденальных язв была значительно ниже у пациентов, применявших эторикоксиб в дозе 120 мг 1 раз в сутки, чем у пациентов, применявших напроксен в дозе 500 мг или доз в дозе 800 мг 3 раза в день. 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 с мочой, АД и другие показатели функции почек у пациентов в возрасте от 60 до 85 лет, которые соблюдали диету с содержанием соли 200 мЭкв в сутки. Эторикоксиб, целекоксиб и напроксен оказали подобное влияние на выведение натрия с мочой при 2-недельном лечении. Все активные лекарственные средства сравнения показали повышение 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 начальным уровнем: эторикоксиб, целекоксиб 2,4 мм рт.

Фармакокинетика.

Абсорбция.

Эторикоксиб хорошо всасывается при пероральном приеме. Абсолютная биодоступность составляет около 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 приблизительно через 1 час (T_{max}) после приема взрослыми натощак. Среднее геометрическое значение AUC_{0-24hr} составляет 37,8 мкг×ч/мл. В рамках клинической дозировки фармакокинетика эторикоксиба линейна.

При приеме эторикоксиба в дозе 120 мг при еде (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 еды.

Деление.

Эторикоксиб примерно на 92% связывается с белками плазмы человека с концентрацией от 0,05 до 5 мкг/мл. Объем распределения при равновесном состоянии (V_{dss}) составляет около 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 могут также катализировать основной путь метаболизма, но их количественные характеристики не изучались *in vivo*.

У человека идентифицировано 5 метаболитов. Основным метаболитом является 6'-карбоксилловая кислота дериват эторикоксиба, образующаяся при последующей 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. Вывод.

После однократного внутривенного введения здоровым добровольцам 25 мг эторикоксиба, меченного 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 полувыведению примерно 22 часа. Клиренс плазмы крови после введения 25 мг лекарственного средства составляет примерно 50 мл/мин.

Отдельные группы пациентов.

Пациенты пожилого возраста. Фармакокинетика у пациентов пожилого возраста (возраст от 65 лет) похожа на фармакокинетика у младших пациентов.

Пол. Фармакокинетика эторикоксиба сходна у мужчин и женщин.

Нарушение функции печени. У пациентов с нарушением функции печени легкой степени (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) примерно на 16% больше, чем у здоровых добровольцев при такой же дозировке эторикоксиба. У пациентов с нарушениями функции печени умеренной степени (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 о пациентах с нарушением функции печени тяжелой степени (≥ 10 баллов по шкале Чайлда-Пью).

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

Дети. Фармакокинетика эторикоксиба у детей (до 12 лет) не изучалась. В процессе исследований фармакокинетики (N=16), проводившейся с участием подростков (возрастом 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, походила на фармакокинетика у взрослых, применявших эторикоксиб в дозе 90 мг 1 раз в сутки. Безопасность и эффективность применения эторикоксиба не установлены детям.

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 основываться на оценке всех индивидуальных рисков у пациента.

Противопоказания

Лекарственное средство противопоказано:

при гиперчувствительности к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ лекарственного средства;

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 ≥ 10 баллов по шкале Чайлда-Пью);

если рассчитан почечный клиренс креатинина < 30 мл/мин;

детям 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 цереброваскулярных заболеваниях.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Фармакодинамические взаимодействия.

Пероральные антикоагулянты. У пациентов, состояние которых стабилизировано постоянным применением варфарина, прием эторикоксиба в дозе 120 мг/сут сопровождается увеличением примерно на 13% протромбинового времени международного нормализованного отношения (МНО). Поэтому у пациентов, применяющих пероральные антикоагулянты, часто следует 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 средств. У некоторых пациентов с нарушениями функции почек (например, у пациентов с дегидратацией или у

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

Ацетилсалициловая кислота. В процессе исследования с участием здоровых добровольцев в условиях равновесного состояния применения эторикоксиба в дозе 120 мг 1 раз в сутки не влияло на антиагрегантную активность ацетилсалициловой кислоты (81 мг 1 раз в сутки). Эторикоксиб 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 эторикоксиба может увеличивать частоту возникновения язвы ЖКТ и других осложнений по сравнению с монотерапией эторикоксибом. Не рекомендуется одновременное применение эторикоксиба с ацетилсалициловой кислотой, дозы которой выше профилактических, а также с другими НПВС.

Циклоспорин и такролимус. Хотя взаимодействие эторикоксиба 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 эторикоксиба с любым из этих лекарственных средств.

Фармакокинетические взаимодействия.

Воздействие эторикоксиба на фармакокинетику других лекарственных средств.

Литий. НПВС ослабляют выведение лития почками, тем самым повышая уровень лития в плазме крови. При необходимости проводят тщательный контроль уровня лития в крови и корректируют дозу лития в течение одновременного применения этих лекарственных средств, а также при прекращении применения НПВС.

Метотрексат. В процессе 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, применявшими 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%. на 13%. При одновременном назначении эторикоксиба и метотрексата следует проводить соответствующий мониторинг по появлению 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 норетиндрона, в течение 21 дня приводил к повышению 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 ч 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 побочных реакций, связанных с применением пероральных контрацептивов (например, тромбозов вен у женщин группы риска).

Гормонозаместительная терапия (ГЗТ). Прием 120 мг эторикоксиба с гормонозамещающими 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%). Воздействие доз эторикоксиба, рекомендованных для длительного применения (30 мг, 60 мг и 90 мг), не изучалось. По сравнению с увеличением дозировки с 0,625 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 наполовину. Клиническое значение такого повышения неизвестно, а прием высоких доз лекарственного средства «Премарин» одновременно с эторикоксибом не изучался. Следует учитывать такое увеличение концентрации эстрогена при выборе гормонального лекарственного средства для применения в постменопаузальный период 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 (приблизительно на 33%). Такое повышение обычно не существенно у большинства пациентов. Однако следует наблюдать состояние пациентов с высоким риском токсического действия дигоксина при одновременном назначении эторикоксиба и дигоксина.

Воздействие эторикоксиба на лекарственные средства, метаболизируемые 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 лекарственных средств до сих пор изучаются, целесообразно с осторожностью назначать эторикоксиб одновременно с другими лекарственными средствами, метаболизируемыми главным образом человеческими сульфотрансферазами (например, пероральный сальбутамол и миноксидил).

Воздействие эторикоксиба на лекарственные средства, метаболизируемые изоферментами CYP. По данным исследований *in vitro*, не ожидается подавление 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, установленного по эритромициновому дыхательному тесту.

Воздействие других лекарственных средств на фармакокинетику эторикоксиба.

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

Кетоконазол. Кетоконазол является мощным ингибитором CYP3A4. При применении здоровых добровольцев 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 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 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. Поскольку 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

Воздействие на желудочно-кишечный тракт.

Сообщалось об осложнениях со стороны верхних отделов ЖКТ (перфорации, язвы или кровотечения), иногда с летальным исходом, у пациентов, применявших эторикоксиб. С осторожностью следует назначать НПВС пациентам с повышенным риском осложнений со стороны ЖКТ; пациентам пожилого возраста, пациентам, применяющим любой другой НПВС 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 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 по ЖКТ при применении селективного ингибитора ЦОГ-2 + ацетилсалициловая кислота и НПВС + ацетилсалициловая кислота.

Воздействие 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, лекарственное средство следует назначать на кратчайший период времени и в самых низких эффективных суточных дозах. Следует периодически пересматривать потребность пациентов в симптоматическом облегчении боли и реакции 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.

Воздействие 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, к почечному кровотоку, тем самым ухудшая функцию почек. Высокий риск развития такой реакции существует у пациентов с уже выраженным нарушением функции почек, некомпенсированной сердечной недостаточностью или циррозом. У таких пациентов следует контролировать функции почек.

Задержка жидкости, отеки и гипертензия.

Как и при применении других лекарственных средств, ингибирующих синтез простагландинов, задержка жидкости, отеки и 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 лекарственное средство назначают пациентам с сердечной недостаточностью, нарушением функции левого желудочка или артериальной гипертензией в

анамнезе, а также пациентам с отеками, возникшими по 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 более тяжелой артериальной гипертензии по сравнению с некоторыми другими НПВС и селективными ингибиторами ЦОГ-2. Поэтому артериальную гипертензию следует контролировать до начала лечения эторикоксибом, особое внимание следует уделить контролю над артериальным давлением во время лечения эторикоксибом. Артериальное давление следует контролировать в течение 2 нед после начала лечения, а затем периодически. Если АД существенно повышается, следует рассмотреть возможность альтернативного лечения.

Воздействие на печень.

Повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспаратаминотрансферазы (АСТ) (приблизительно в 3 или более раз по сравнению с верхним пределом нормы (ВМН)) наблюдалось примерно у 1% пациентов, принимавших участие в клинических исследованиях и применявших эторикоксиб в дозах 60 мг и 90 мг/сут в течение периода до 1 года. Следует наблюдать состояние 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 ВМН) 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. Следует 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 НПВС и некоторых селективных ингибиторов ЦОГ-2 во время постмаркетингового наблюдения. Побочные реакции»). Наивысший риск развития таких реакций у пациентов – в начале терапии, а начало их

проявлений в большинстве случаев – в течение первого месяца лечения. Серьезные реакции гиперчувствительности (анафилаксия и ангионевротический отек) наблюдались у пациентов, применявших эторикокиб. Некоторые селективные ингибиторы ЦОГ-2 повышают риск возникновения кожных реакций у пациентов с аллергической реакцией на любое лекарственное средство в анамнезе. Эторикокиб следует отменить при первых проявлениях высыпаний на коже, повреждениях слизистой или других признаках гиперчувствительности.

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

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

Применение эторикокиба, как и других лекарственных средств, ингибирующих циклооксигеназу/синтез простагландинов, не рекомендовано 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 эторикокиба в период беременности. Исследования на животных продемонстрировали репродуктивную токсичность. Потенциальный риск для беременных неизвестен. Применение эторикокиба 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 НПВС 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 обратим после прекращения лечения. Применение эторикокиба противопоказано в период беременности. Если женщина забеременела во время лечения, эторикокиб необходимо отменить.

Период кормления грудью. Неизвестно, проникает ли эторикокиб в грудное молоко. У крыс эторикокиб выводится с молоком. Женщины, применяющие эторикокиб, 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 при применении эторикоксиба возникает головокружение, вертиго или сонливость, не должны управлять автотранспортом и работать с другими механизмами.

Способ применения и дозы

Лекарственное средство Кококсіб применяют перорально. Лекарственное средство можно принимать независимо от еды. Начало эффекта наступает скорее при приеме перед едой. Это следует учитывать при необходимости быстрого ослабления симптомов. Поскольку риск нарушения сердечно-сосудистой системы при применении эторикоксиба возрастает при повышении дозы и длительности экспозиции, следует проводить кратчайшие 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.

Рекомендованная дозировка составляет 30 мг 1 раз в сутки. У некоторых пациентов при недостаточном ослаблении симптомов увеличения 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 дозировка составляет 60 мг 1 раз в сутки. У некоторых пациентов при недостаточном ослаблении симптомов 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 день. При отсутствии улучшения эффекта следует рассмотреть вопрос о других возможных методах лечения.

Анкилозирующий спондилит.

Рекомендуемая дозировка составляет 60 мг 1 раз в сутки. У некоторых пациентов при недостаточном ослаблении симптомов 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 день. При отсутствии улучшения эффекта следует рассмотреть вопрос о других возможных методах лечения.

Острая боль.

При появлении острой боли эторикокиб применяют только в острый симптоматический период.

Острый подагрический артрит.

Рекомендуемая дозировка составляет 120 мг 1 раз в сутки. Во время клинических исследований острого подагрического артрита эторикокиб 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 рекомендуемые для каждого показания, не обладают дополнительной эффективностью или не изучались.

Поэтому:

доза при остеоартрите не должна превышать 60 мг/сут;

доза при ревматоидном артрите и анкилозирующем спондилите не должна превышать 90 мг/сут;

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

доза при острой боли после стоматологического оперативного вмешательства не должна превышать 90 мг/сут в течение максимального 3-дневного периода.

Пациенты пожилого возраста.

Нет необходимости в коррекции дозировки для пациентов пожилого возраста.

Как и при применении других лекарственных средств, эторикокиб следует назначать с осторожностью пациентам пожилого возраста.

Нарушение функции печени.

Независимо от показания 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 показания 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 лекарственное средство следует назначать с осторожностью. Отсутствует клинический опыт применения лекарственного средства пациентам с тяжелыми нарушениями 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 до 16 лет.

Передозировка

В процессе клинических исследований применение однократной дозы эторикоксиба до 500 мг или многократный прием до 150 мг в сутки в течение 21 дня не вызывало существенных токсических эффектов. Зафиксирована острая передозировка эторикоксибом, хотя в большинстве случаев о побочных реакциях не сообщалось.

Симптомы. Наиболее часто наблюдавшиеся побочные реакции соответствовали профилю безопасности эторикоксиба (реакции со стороны ЖКТ, со стороны сердца и почек).

Лечение. В случае передозировки целесообразно принять обычные поддерживающие меры, например удаление неабсорбированного лекарственного средства из ЖКТ, ведение клинического наблюдения, в случае необходимости – проведение поддерживающего лечения. Эторикоксиб 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 или около 600 пациентов. длиннее).

Во время клинических исследований профиль побочных реакций был одинаковым у пациентов с остеоартритом или ревматоидным артритом, применявших эторикокиб в течение 1 года или более.

В процессе клинического исследования с участием пациентов с острым подагрическим артритом эторикокиб назначали в дозе 120 мг 1 раз в сутки в течение 8 дней. Профиль побочных реакций в данном 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 применяли эторикокиб (в дозах 60 мг или 90 мг) в среднем в течение примерно 18 месяцев. Данные о безопасности и более подробную информацию об этой программе представлены в разделе «Фармакологические свойства». В процессе клинических исследований с участием пациентов с острой послеоперационной болью после стоматологических хирургических вмешательств, включая 614 пациентов, применявших эторикокиб (в дозах 90 мг или 120 мг), профиль побочных реакций был в целом таким же, как в исследованиях с участием пациентов с остеоартритом, ревматоидным артритом и хронической болью в нижней части спины. О нижеследующих побочных реакциях сообщалось с большей частотой при применении эторикокиба, чем плацебо, в процессе клинических исследований с участием пациентов с остеоартритом, ревматоидным артритом, хронической болью в нижней части спины или анкилозирующим спондилитом, применявших эторик00 мг мг в течение 12 недель (исследование по программе MEDAL, краткосрочные исследования по острой боли и постмаркетинговый опыт).

Таблица 2

Класс системы органов	Побочные реакции	Категория частоты*
	альвеолярный остит	часто
Инфекции и инвазии	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
	гиперчувствительность‡ §	нечасто
Со стороны иммунной системы	ангионевротический отек, анафилактические/анафилактоидные реакции, в том числе шок‡	редко
	отеки/ задержка жидкости	часто
Расстройства метаболизма и питания	снижение или усиление аппетита, увеличение массы тела	нечасто
	тревожность, депрессия, ухудшение умственной деятельности, галлюцинации‡	нечасто
Психические нарушения	спутанность сознания‡, беспокойное состояние‡	редко
	головокружение, головная боль	часто
Со стороны нервной системы	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

	сердцебиение, аритмия‡	часто
Со стороны сердца	фибрилляция предсердий, тахикардия, застойная сердечная недостаточность, неспецифические изменения на ЭКГ, стенокардия, инфаркт миокарда	нечасто
	артериальная гипертензия	часто
Со стороны сосудистой системы	приливы крови, нарушение мозгового кровообращения, транзиторная ишемическая атака, гипертонический криз, васкулит	нечасто
Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения.	бронхоспазм‡	часто
	кашель, диспноэ, носовое кровотечение	нечасто
	боль в животе	очень часто
Со стороны желудочно-кишечного тракта	запор, метеоризм, гастрит, изжога/кислотный рефлюкс, диарея, диспепсия/дискомфорт в области эпигастрия, тошнота, рвота, эзофагит, язвы в полости рта	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

	повышение АЛТ, повышение АСТ	часто
Со стороны гепатобилиарной системы	гепатит‡	редко
	печеночная недостаточность‡, желтуха‡	редко†
	экхимоз	часто
Со стороны кожи и подкожной клетчатки	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/скованность	нечасто
Со стороны почек и мочевыделительной системы	протеинурия, повышение уровня креатинина в сыворотке крови, почечная недостаточность/дисфункция‡ (см. “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 процессе 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 (SmPC) (2-й просмотр, сентябрь 2009) на основании рассчитанного верхнего предела 95 % ДИ для 0 явлений с учетом количества участников, принимавших 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 неутонченная, реакция гиперчувствительности и неутонченная аллергия.

- По результатам анализа длительных, контролируемых с помощью плацебо и эторикоксиба сравнения клинических исследований, селективные ингибиторы ЦОГ-2 были связаны с увеличением риска серьезных артериальных тромботических событий, включая инфаркт миокарда и инсульт. Основываясь на имеющихся данных, 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 возникновение при применении эторикоксиба.

Сообщения о подозреваемых побочных реакциях

Сообщение о побочных реакциях после регистрации лекарственного средства имеет важное 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 о всех случаях подозреваемых побочных реакций и отсутствии эффективности лекарственного средства в Государственный экспертный центр Минздрава Украины по ссылке: <https://aisf.dec.gov.ua/>

Срок годности

4 года.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке для защиты от влаги. Для лекарственного средства не требуется специальных условий хранения. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 7 таблеток в блистере; по 1 или по 4 блистера в картонной коробке.

Категория отпуска

За рецептом.

Производитель

РОНТИС ХЕЛЛАС МЕДИКАЛ ЭНД ФАРМАСЬЮТИКАЛС ПРОДАКТС С.А.

Местонахождение производителя и адрес места его деятельности.

П.А. БОКС 3012 Лариса Индастриал Эриа, Лариса, 41004, Греция.