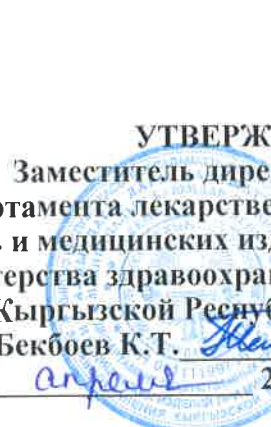


УТВЕРЖДАЮ
Заместитель директора
Департамента лекарственных
средств и медицинских изделий
Министерства здравоохранения
Кыргызской Республики
Бекбоев К.Т. 
«30» апреля 2022 г. 

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ЭТОРИАКС

Торговое наименование

Эториакс (Etoriax®)

Международное непатентованное наименование

Эторикоксиб

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Описание

Эториакс, 30 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Эториакс, 60 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Эториакс, 90 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Эториакс, 120 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Состав

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

активное вещество: эторикоксиб 30 мг, 60 мг, 90 мг или 120 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, тип КГ-802, целлюлоза микрокристаллическая, тип РН-200 LM, кальция гидрофосфат, кроскармеллоза натрия, натрия стеарилфумарат, кремния диоксид коллоидный, безводный.

Оболочка: Опадрай 85F28751 II белый (поливиниловый спирт, титана диоксид (E171), макрогол-3000, тальк), краситель железа оксид желтый (E172) (для дозировки 60 мг), краситель железа оксид красный (E172) (для дозировок 90 мг и 120 мг).

Фармакотерапевтическая группа

Нестероидные противовоспалительные препараты.

Код АТХ: M01AH05

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Эторикоксиб при приеме внутрь в терапевтических концентрациях является селективным ингибитором ЦОГ-2. В клинических фармакологических исследованиях эторикоксиб дозозависимо ингибировал ЦОГ-2, не оказывая влияния на ЦОГ-1 при применении суточной дозы до 150 мг. Препарат не ингибирует синтез простагландинов в слизистой оболочке желудка и не влияет на функцию тромбоцитов.

Циклооксигеназа отвечает за образование простагландинов. Выделены две изоформы циклооксигеназы – ЦОГ-1 и ЦОГ-2. ЦОГ-2 представляет собой изофермент, который индуцируется под действием различных провоспалительных медиаторов и рассматривается как основной фермент, отвечающий за синтез протаноидных медиаторов боли, воспаления и лихорадки.

Фармакодинамические эффекты

ЦОГ-2 участвует в процессах овуляции, имплантации и закрытия артериального протока, регуляции функции почек и центральной нервной системы (индукция лихорадки, ощущение боли, когнитивная функция), а также может играть определенную роль в процессе заживления язв. ЦОГ-2 была обнаружена в тканях, окружающих язвы желудка у человека, но ее значение для заживления язвы не установлено.

Клиническая эффективность и безопасность

У пациентов с остеоартрозом эторикоксиб при применении в дозе 60 мг 1 раз в сутки обеспечивал достоверное уменьшение боли и улучшение оценки своего состояния пациентами. Эти благоприятные эффекты наблюдались уже на второй день лечения и сохранялись в течение 52 недель. Исследования эторикоксиба при применении в дозе 30 мг 1 раз в сутки (с использованием сходных методов оценки) продемонстрировали эффективность по сравнению с плацебо в течение периода лечения продолжительностью 12 недель. В исследовании, проводимом с целью определения оптимальной дозы, эторикоксиб при применении в дозе 60 мг продемонстрировал достоверно более выраженное улучшение, чем в дозе 30 мг, для всех трех первичных конечных точек через 6 недель лечения. Доза 30 мг не изучалась при остеоартрозе суставов кистей рук.

У пациентов с ревматоидным артритом эторикоксиб при применении в дозе 90 мг 1 раз в сутки обеспечивал достоверное уменьшение боли и воспаления и улучшение подвижности. Эти благоприятные эффекты сохранялись в течение периода лечения продолжительностью 12 недель.

У пациентов с острым подагрическим артритом эторикоксиб при применении в дозе 120 мг 1 раз в сутки в течение всего периода лечения продолжительностью восемь дней уменьшал умеренную и сильную боль в суставах и воспаление. Эффективность была сравнима с эффективностью индометацина при применении его в дозе 50 мг 3 раза в сутки. Уменьшение боли отмечалось уже через 4 часа после начала лечения.

У пациентов с анкилозирующим спондилитом эторикоксиб при применении в дозе 90 мг 1 раз в сутки обеспечивал достоверное уменьшение боли в спине, воспаления, ригидности, а также улучшение функций. Клиническая эффективность эторикоксиба наблюдалась уже на второй день лечения и сохранялась в течение всего периода лечения продолжительностью 52 недели.

В клиническом исследовании по изучению боли после стоматологических операций эторикоксиб в дозе 90 мг назначали 1 раз в сутки в течение трех дней. В подгруппе пациентов с умеренной болью (при исходной оценке) эторикоксиб при применении в дозе 90 мг оказывал такой же обезболивающий эффект, как и ибупрофен в дозе 600 мг (16,11 в сравнении с 16,39; $p = 0,722$), и превосходил по эффективности комбинацию парацетамол/кодеин в дозе 600 мг/60 мг (11,00; $p < 0,001$) и плацебо (6,84; $p < 0,001$) согласно общей оценке уменьшения боли в течение первых 6 часов (TOPAR6). Доля пациентов, которым потребовались обезболивающие препараты быстрого действия в

течение первых 24 часов после приема исследуемых препаратов, составила 40,8 % при применении эторикоксиба в дозе 90 мг, 25,5 % при применении ибупрофена в дозе 600 мг каждые 6 часов и 46,7 % при применении комбинации парацетамол + кодеин в дозе 600 мг/60 мг каждые 6 часов по сравнению с 76,2 % в группе плацебо. В этом исследовании медиана начала действия (ощутимое уменьшение боли) при применении эторикоксиба в дозе 90 мг составила 28 минут после приема препарата.

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

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

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

В исследованиях EDGE и EDGE II сравнивали желудочно-кишечную переносимость эторикоксиба и диклофенака. Исследование EDGE включало 7111 пациентов с остеоартрозом, получавших эторикоксиб в дозе 90 мг в сутки (в 1,5 раза больше дозы, рекомендуемой при остеоартрозе) или диклофенак в дозе 150 мг в сутки в среднем в течение 9,1 месяца (максимум 16,5 месяца, медиана 11,4 месяца). Исследование EDGE II включало 4086 пациентов с ревматоидным артритом, получавших эторикоксиб в дозе 90 мг в сутки или диклофенак в дозе 150 мг в сутки в среднем в течение 19,2 месяцев (максимум 33,1 месяца, медиана 24 месяца).

В объединенной Программе MEDAL 34701 пациент с остеоартрозом или ревматоидным артритом получали лечение в среднем в течение 17,9 месяцев (максимум 42,3 месяца, медиана 16,3 месяца), около 12800 пациентов получали лечение в течение более 24 месяцев. У включенных в Программу MEDAL пациентов при исходной оценке был зарегистрирован широкий спектр СС и желудочно-кишечных факторов риска. Были исключены пациенты с недавно перенесенным инфарктом миокарда, а также с аортокоронарным шунтированием или чрескожным коронарным вмешательством в течение 6 месяцев перед включением в исследование. В исследованиях разрешалось применять гастропротекторы и низкие дозы аспирина.

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

Результаты оценки безопасности в отношении СС системы

Частота подтвержденных серьезных тромботических СС НЯ (включавших сердечные, цереброваскулярные и периферические сосудистые явления) была сопоставимой между группами, получавшими эторикоксиб или диклофенак (данные приведены в таблице ниже). По частоте тромботических явлений не было выявлено статистически значимых различий между эторикоксибом и диклофенаком во всех проанализированных подгруппах, включая категории пациентов в диапазоне исходного СС риска. Относительный риск для

подтвержденных серьезных тромботических СС НЯ был сходным для эторикоксиба (при приеме в дозе 60 мг или 90 мг) и диклофенака (при приеме в дозе 150 мг).

Таблица «Частота подтвержденных тромботических СС явлений (Программа MEDAL)»

	Эторикоксиб (N = 16819) 25836 пациенто-лет	Диклофенак (N = 16483) 24766 пациенто-лет	Сравнение между группами лечения
	Частота ¹ (95 % ДИ)	Частота ¹ (95 % ДИ)	Относительный риск (95 % ДИ)
<i>Подтвержденные тромботические СС серьезные НЯ</i>			
При выполнении требований протокола	1,24 (1,11, 1,38)	1,30 (1,17, 1,45)	0,95 (0,81, 1,11)
В зависимости от назначенного лечения	1,25 (1,14, 1,36)	1,19 (1,08, 1,30)	1,05 (0,93, 1,19)
<i>Подтвержденные сердечные явления</i>			
При выполнении требований протокола	0,71 (0,61, 0,82)	0,78 (0,68, 0,90)	0,90 (0,74, 1,10)
В зависимости от назначенного лечения	0,69 (0,61, 0,78)	0,70 (0,62, 0,79)	0,99 (0,84, 1,17)
<i>Подтвержденные цереброваскулярные явления</i>			
При выполнении требований протокола	0,34 (0,28, 0,42)	0,32 (0,25, 0,40)	1,08 (0,80, 1,46)
В зависимости от назначенного лечения	0,33 (0,28, 0,39)	0,29 (0,24, 0,35)	1,12 (0,87, 1,44)
<i>Подтвержденные периферические сосудистые явления</i>			
При выполнении требований протокола	0,20 (0,15, 0,27)	0,22 (0,17, 0,29)	0,92 (0,63, 1,35)
В зависимости от назначенного лечения	0,24 (0,20, 0,30)	0,23 (0,18, 0,28)	1,08 (0,81, 1,44)

¹ Количество явлений на 100 пациенто-лет.

ДИ = доверительный интервал; N = общее количество пациентов, включенных в популяцию пациентов, выполнивших требования протокола.

При выполнении требований протокола – все явления, развившиеся на фоне исследуемой терапии в течение 14 дней с момента ее прекращения (исключены пациенты, которые получили < 75 % исследуемого препарата, и пациенты, принимавшие не включенные в исследование НПВП > 10 % времени).

В зависимости от назначенного лечения – все подтвержденные явления, развившиеся до окончания исследования (включены пациенты, которые могли подвергаться не включенным в исследование вмешательствам после прекращения приема исследуемого препарата). Общее количество рандомизированных пациентов: n = 17412 для эторикоксиба и n = 17289 для диклофенака.

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

Кардиоренальные явления

Приблизительно у 50 % пациентов, включенных в исследование MEDAL, при исходной оценке была зарегистрирована артериальная гипертензия в анамнезе. Частота выбывания вследствие НЯ, связанных с артериальной гипертензией, была статистически значимо выше для эторикоксиба, чем для диклофенака. Частота НЯ, связанных с ХСН (случаи выбывания из исследования и серьезные явления), была сходной для эторикоксиба в дозе 60 мг и диклофенака в дозе 150 мг, но была выше для эторикоксиба в дозе 90 мг по сравнению с диклофенаком в дозе 150 мг (и статистически значимо выше для эторикоксиба в дозе 90 мг по сравнению с диклофенаком в дозе 150 мг в группе остеоартроза исследования MEDAL). Частота подтвержденных НЯ, связанных с ХСН (явления, которые были серьезными и привели к госпитализации или посещению отделения неотложной помощи), была незначительно выше для эторикоксиба по сравнению с диклофенаком в дозе 150 мг; данный эффект был дозозависимым. Частота случаев выбывания из исследования вследствие НЯ, связанных с отеками, была выше для эторикоксиба по сравнению с диклофенаком в дозе 150 мг; данный эффект был дозозависимым (статистически значимо для эторикоксиба в дозе 90 мг, но не для эторикоксиба в дозе 60 мг).

Результаты оценки кардиоренальной безопасности в исследованиях EDGE и EDGE II согласуются с результатами в исследовании MEDAL

В отдельных исследованиях Программы MEDAL абсолютная частота выбывания из исследования в любой группе лечения для эторикоксиба (60 мг или 90 мг) составляла до 2,6 % в связи с артериальной гипертензией, до 1,9 % в связи с отеками и до 1,1 % в связи с ХСН. У пациентов, принимавших эторикоксиб в дозе 90 мг, частота выбывания из исследования была выше, чем у пациентов, принимавших эторикоксиб в дозе 60 мг.

Результаты оценки желудочно-кишечной переносимости в Программе MEDAL

В каждом из трех исследований, входящих в Программу MEDAL, частота выбывания из исследования для любого клинического НЯ со стороны ЖКТ (например, диспепсия, боль в животе, язвы) была достоверно ниже для эторикоксиба в сравнении с диклофенаком. Частота выбывания из исследования вследствие клинических НЯ со стороны ЖКТ на 100 пациенто-лет за весь период исследования была следующей: 3,23 для эторикоксиба и 4,96 для диклофенака в исследовании MEDAL; 9,12 для эторикоксиба и 12,28 для диклофенака в исследовании EDGE; 3,71 для эторикоксиба и 4,81 для диклофенака в исследовании EDGE II.

Результаты оценки безопасности в отношении ЖКТ в Программе MEDAL

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

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

Была изучена частота подтвержденных НЯ со стороны верхних отделов ЖКТ у пациентов пожилого возраста; максимальное снижение частоты наблюдалось у пациентов в возрасте $\geq$

75 лет – 1,35 (95 % ДИ 0,94, 1,87) в сравнении с 2,78 (95 % ДИ 2,14, 3,56) явлений на 100 пациенто-лет для эторикоксиба и диклофенака соответственно.

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

Результаты оценки безопасности в отношении печени в Программе MEDAL

Эторикоксиб характеризовался статистически достоверно более низкой частотой выбывания из исследования вследствие НЯ со стороны печени по сравнению с диклофенаком. В объединенной Программе MEDAL 0,3 % пациентов, получавших эторикоксиб, и 2,7 % пациентов, получавших диклофенак, выбыли из исследования вследствие НЯ со стороны печени. Частота НЯ на 100 пациенто-лет составила 0,22 для эторикоксиба и 1,84 для диклофенака ($p < 0,001$ для эторикоксиба в сравнении с диклофенаком). Большинство НЯ со стороны печени в Программе MEDAL были несерьезными.

Дополнительные данные по безопасности, связанные с тромботическими СС явлениями

В клинических исследованиях, за исключением исследований Программы MEDAL, приблизительно 3100 пациентов получали эторикоксиб в дозе ≥ 60 мг в сутки в течение 12 недель или дольше. Не было обнаружено заметных различий в частоте подтвержденных серьезных тромботических СС явлений у пациентов, получавших эторикоксиб в дозе ≥ 60 мг, плацебо или НПВП, не содержащие напроксен. Однако в сравнении с пациентами, получавшими напроксен в дозе 500 мг 2 раза в сутки, частота этих явлений была выше у пациентов, получавших эторикоксиб. Разница в антиагрегантной активности между некоторыми НПВП, ингибирующими ЦОГ-1, и селективными ингибиторами ЦОГ-2 может иметь клиническое значение у пациентов из группы риска развития тромбоэмболических явлений. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 подавляют образование системного (и, возможно, эндотелиального) простагличина, не влияя на тромбоцитарный тромбоксан. Клиническая значимость этих наблюдений не установлена.

Дополнительные данные по безопасности в отношении ЖКТ

В двух двойных слепых эндоскопических исследованиях продолжительностью 12 недель кумулятивная частота развития гастродуоденальных язв была значительно ниже у пациентов, получавших эторикоксиб в дозе 120 мг 1 раз в сутки, чем у пациентов, получавших напроксен в дозе 500 мг 2 раза в сутки или ибупрофен в дозе 800 мг 3 раза в сутки. Частота развития язв при назначении эторикоксиба была выше по сравнению с плацебо.

Исследование функции почек у пациентов пожилого возраста

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

Фармакокинетика

Абсорбция

Эторикоксиб быстро всасывается при приеме внутрь. Абсолютная биодоступность при приеме внутрь составляет около 100 %. При применении препарата у взрослых пациентов натошак в дозе 120 мг 1 раз в сутки до достижения равновесного состояния $C_{\max}$ составляет

3,6 мкг/мл. Время достижения максимальной концентрации (TC_{max}) в плазме крови – 1 час после приема препарата. $AUC_{0-24ч}$ – 37,8 мкг·ч/мл. Фармакокинетика эторикоксиба в пределах терапевтических доз носит линейный характер.

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

Распределение

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

Эторикоксиб проникает через плацентарный барьер и гематоэнцефалический барьер.

Биотрансформация

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

У человека обнаружено 5 метаболитов эторикоксиба. Основным метаболитом является 6'-карбоксиацетилэторикоксиб, образующийся при дополнительном окислении 6'-гидроксиметилэторикоксиба. Эти основные метаболиты не обладают заметной активностью либо являются слабыми ингибиторами ЦОГ-2. Ни один из этих метаболитов не ингибирует ЦОГ-1.

Элиминация

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

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

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

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

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

Пол

Фармакокинетика эторикоксиба сходна у мужчин и женщин.

Печеночная недостаточность

У пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью) прием эторикоксиба в дозе 60 мг 1 раз в сутки сопровождался увеличением показателя AUC на 16 % по сравнению со здоровыми лицами, принимавшими препарат в той же дозе.

У пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью), принимавших эторикоксиб в дозе 60 мг через день, среднее значение AUC было таким же, как у здоровых лиц, принимавших эторикоксиб ежедневно в той же дозе. Эторикоксиб в дозе 30 мг 1 раз в сутки не изучался в данной популяции.

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

Почечная недостаточность

Фармакокинетические показатели однократного применения эторикоксиба в дозе 120 мг у пациентов с нарушениями функции почек средней и тяжелой степени и с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе, не отличались существенно от показателей у здоровых лиц. Гемодиализ незначительно влиял на выведение (клиренс диализа – около 50 мл/мин).

Дети

Фармакокинетические параметры эторикоксиба у детей до 12 лет не изучались.

В фармакокинетическом исследовании ($n = 16$), проводившемся у подростков в возрасте от 12 до 17 лет, фармакокинетика у подростков с массой тела от 40 до 60 кг при приеме эторикоксиба в дозе 60 мг 1 раз в сутки и у подростков с массой тела более 60 кг при приеме эторикоксиба в дозе 90 мг 1 раз в сутки была аналогична фармакокинетике у взрослых при приеме эторикоксиба в дозе 90 мг 1 раз в сутки. Безопасность и эффективность эторикоксиба у детей не установлена.

Показания к применению

- Симптоматическая терапия остеоартроза, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, боли и воспаления, связанных с острым подагрическим артритом.
- Краткосрочная терапия умеренной острой боли после стоматологических операций.

Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Препарат Эториакс следует применять в минимальной эффективной дозе минимально возможным коротким курсом.

Остеоартроз

Рекомендуемая доза составляет 30 мг 1 раз в сутки или 60 мг 1 раз в сутки.

Ревматоидный артрит и анкилозирующий спондилит

Рекомендуемая доза составляет 60 мг или 90 мг 1 раз в сутки. Минимальная эффективная суточная доза – 60 мг 1 раз в сутки. У некоторых пациентов прием дозы 90 мг 1 раз в сутки может привести к усилению терапевтического эффекта.

Состояния, сопровождающиеся острой болью

Препарат Эториакс следует применять только в острый симптоматический период.

Острый подагрический артрит

Рекомендуемая в остром периоде доза составляет 120 мг 1 раз в сутки. Продолжительность применения препарата в дозе 120 мг составляет не более 8 дней.

Острая боль после стоматологических операций

Рекомендуемая доза составляет 90 мг 1 раз в сутки. При лечении острой боли после стоматологических операций препарат Эториакс следует применять только в острый период, но не более 3 дней.

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

- суточная доза при остеоартрозе не должна превышать 60 мг;
- суточная доза при ревматоидном артрите не должна превышать 90 мг;
- суточная доза при анкилозирующем спондилите не должна превышать 90 мг;
- суточная доза при остром подагрическом артрите не должна превышать 120 мг на период не более 8 дней;
- суточная доза для купирования боли после стоматологических операций не должна превышать 90 мг на период не более 3 дней.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

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

Нарушение функции печени

Независимо от показания к применению препарата пациентам с нарушениями функции печени легкой степени тяжести (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью) не следует превышать дозу 60 мг 1 раз в сутки, пациентам с нарушениями функции печени средней степени тяжести (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) – 30 мг 1 раз в сутки.

Рекомендуется соблюдать осторожность при применении препарата Эториакс у пациентов с нарушениями функции печени средней степени тяжести, так как клинический опыт применения эторикоксиба у данной группы пациентов ограничен. В связи с отсутствием клинического опыта применения эторикоксиба у пациентов с нарушениями функции печени тяжелой степени (≥ 10 баллов по шкале Чайлд-Пью) препарат Эториакс противопоказан для данной группы пациентов.

Нарушение функции почек

Коррекции дозы у пациентов с клиренсом креатинина (КК) ≥ 30 мл/мин не требуется. Применение эторикоксиба у пациентов с КК < 30 мл/мин противопоказано.

Дети

Эторикоксиб противопоказан для применения у детей и подростков младше 16 лет.

Способ применения

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

Противопоказания

- Гиперчувствительность к эторикоксибу или любому компоненту, входящему в состав препарата.
- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, активное желудочно-кишечное кровотечение.
- Полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза полости носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) (в том числе в анамнезе).
- Беременность, период грудного вскармливания.
- Нарушения функции печени тяжелой степени (сывороточный альбумин < 25 г/л или ≥ 10 баллов по шкале Чайлд-Пью).
- Почечная недостаточность тяжелой степени (КК < 30 мл/мин).
- Детский возраст до 16 лет.
- Воспалительные заболевания кишечника.
- Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) (II-IV функциональный класс по NYHA).
- Неконтролируемая артериальная гипертензия, при которой показатели артериального давления (АД) стойко превышают 140/90 мм рт. ст.
- Подтвержденная ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических артерий и/или цереброваскулярные заболевания.
- Подтвержденная гиперкалиемия.
- Прогрессирующие заболевания почек.

Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

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

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

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

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

В клинических исследованиях острой послеоперационной боли, связанной с проведением стоматологической операции, в которых 614 пациентов получали эторикоксиб в дозе 90 мг или 120 мг, профиль нежелательных реакций в целом был сходным с профилем в объединенных исследованиях остеоартроза, ревматоидного артрита и хронической боли в нижней части спины.

Резюме нежелательных реакций

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

Класс система/орган	Нежелательные реакции	Частота ¹
Инфекционные и паразитарные заболевания	альвеолярный остит	часто
	гастроэнтерит, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей	нечасто
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	анемия (в основном в результате желудочно-кишечного кровотечения), лейкопения, тромбоцитопения	нечасто
Нарушения со стороны иммунной системы	реакции гиперчувствительности ^{2,4}	нечасто
	ангионевротический отек, анафилактические/анафилactoидные реакции, включая шок ²	редко
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	отеки/задержка жидкости	часто
	снижение или повышение аппетита, увеличение массы тела	нечасто
Нарушения психики	тревога, депрессия, нарушения концентрации, галлюцинации ²	нечасто
	спутанность сознания ² , беспокойство ²	редко
Нарушения со стороны нервной системы	головокружение, головная боль	часто
	нарушение вкуса, бессонница, парестезия/гипестезия, сонливость	нечасто
Нарушения со стороны органа зрения	нечеткость зрения, конъюнктивит	нечасто

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения	звон в ушах, вертиго	нечасто
Нарушения со стороны сердца	ощущение сердцебиения, аритмия ²	часто
	фибрилляция предсердий, тахикардия ² , ХСН, неспецифические изменения на электрокардиограмме (ЭКГ), стенокардия ² , инфаркт миокарда ⁵	нечасто
Нарушения со стороны сосудов	артериальная гипертензия	часто
	«приливы», нарушение мозгового кровообращения ⁵ , транзиторная ишемическая атака, гипертонический криз ² , васкулит ²	нечасто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	бронхоспазм ²	часто
	кашель, одышка, носовое кровотечение	нечасто
Нарушения со стороны пищеварительной системы	боль в животе	очень часто
	запор, метеоризм, гастрит, изжога/гастроэзофагеальный рефлюкс, диарея, диспепсия/дискомфорт в эпигастральной области, тошнота, рвота, эзофагит, язвы слизистой оболочки полости рта	часто
	вздутие живота, изменение перистальтики, сухость слизистой оболочки полости рта, гастродуоденальная язва, язва желудка, включая желудочно-кишечные перфорации и кровотечения, синдром раздраженного кишечника, панкреатит ²	нечасто
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	повышение сывороточной активности АЛТ, повышение активности АСТ в плазме крови	часто
	гепатит ²	редко
	печеночная недостаточность ² , желтуха ²	редко ³
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	экхимоз	часто
	отечность лица, кожный зуд, кожная сыпь, эритема ² , крапивница ²	нечасто
	синдром Стивенса-Джонсона ² , токсический эпидермальный некролиз ² , фиксированная лекарственная эритема ²	редко ³
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	спазм/судороги мышц, скелетно-мышечная боль/скованность	нечасто
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	протеинурия, повышение креатинина в сыворотке крови, почечная недостаточность ²	нечасто
Общие расстройства и нарушения в месте введения	астения/слабость, гриппоподобный синдром	часто
	боль в грудной клетке	нечасто
Лабораторные и инструментальные данные	повышение азота мочевины в плазме крови, повышение сывороточной активности креатинфосфокиназы, гиперкалиемия, повышение концентрации мочевой кислоты в	нечасто

	плазме крови	
	снижение содержания натрия в плазме крови	редко
¹ Согласно частоте, зарегистрированной в базе данных клинического исследования: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$). ² Данная нежелательная реакция была зарегистрирована в ходе пострегистрационного наблюдения. Частота сообщений для нее оценивается на основании наиболее высокой частоты, наблюдавшейся в клинических исследованиях, объединенных в зависимости от дозы и показания. ³ Частотная категория «редко» была определена в соответствии с руководством (версия 2, сентябрь 2009 г.) для общей характеристики препарата (SmPC) на основании расчетной верхней границы 95 % доверительного интервала (ДИ) для 0 событий, учитывая количество пациентов, получавших эторикоксиб, в анализе данных III фазы, объединенных в зависимости от дозы и показания ($n = 15470$). ⁴ Гиперчувствительность включает термины «аллергия», «лекарственная аллергия», «гиперчувствительность к лекарственному средству», «гиперчувствительность», «гиперчувствительность неуточненная», «реакция гиперчувствительности» и «неспецифическая аллергия». ⁵ По результатам данных анализа долгосрочных плацебо-контролируемых и активно-контролируемых клинических исследований при применении селективных ингибиторов ЦОГ-2 повышается риск развития серьезных артериальных тромботических явлений, включая инфаркт миокарда и инсульт. Исходя из имеющихся данных, маловероятно, что абсолютный риск развития данных явлений превышает 1 % в год (нечасто).		

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

Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- Пациенты с повышенным риском развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) вследствие приема НПВП, пациенты пожилого возраста, одновременно принимающие другие НПВП, в том числе ацетилсалициловую кислоту (АСК), или пациенты с заболеваниями ЖКТ в анамнезе, такими как язвенная болезнь и желудочно-кишечные кровотечения;
- пациенты, имеющие в анамнезе факторы риска сердечно-сосудистых (СС) осложнений, такие как дислипидемия/гиперлипидемия, сахарный диабет, артериальная гипертензия, курение, сердечная недостаточность, нарушение функции левого желудочка, отеки и задержка жидкости;
- пациентам с нарушениями функции печени легкой степени тяжести (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью) не следует превышать дозу 60 мг 1 раз в сутки; пациентам с нарушениями функции печени средней степени тяжести (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) – 30 мг 1 раз в сутки;
- пациенты с дегидратацией;
- пациенты с нарушениями функции почек, одновременно применяющие ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), диуретики, антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II), особенно пациенты пожилого возраста;
- пациенты с КК < 60 мл/мин;
- пациенты с предшествующим значительным снижением функции почек, с ослабленной функцией почек, декомпенсированной сердечной недостаточностью или циррозом печени, находящиеся в группе риска при длительном применении НПВП.

Следует соблюдать осторожность при сопутствующей терапии следующими препаратами:

- антикоагулянты (например, варфарин);

- антиагреганты (например, АСК, клопидогрел);
- препараты, метаболизирующиеся сульфотрансферазами.

Влияние на ЖКТ

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

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

Влияние на СС систему

Результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что применение лекарственных препаратов класса селективных ингибиторов ЦОГ-2 связано с повышенным риском развития тромботических явлений (особенно инфаркта миокарда и инсульта) относительно плацебо и некоторых НПВП. Поскольку риск развития СС заболеваний при приеме селективных ингибиторов ЦОГ-2 может увеличиться при увеличении дозы и продолжительности применения, необходимо выбирать как можно более короткую продолжительность применения и самую низкую эффективную суточную дозу. Необходимо периодически оценивать потребность пациента в симптоматическом лечении и ответ на терапию, особенно для пациентов с остеоартрозом.

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

Селективные ингибиторы ЦОГ-2 не являются заменой АСК при профилактике СС заболеваний, поскольку не оказывают влияния на тромбоциты. Поэтому не следует прекращать применение антиагрегантных препаратов.

Влияние на функцию почек

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

Задержка жидкости, отеки и артериальная гипертензия

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

Применение эторикоксиба, особенно в высоких дозах, может быть связано с более частой и тяжелой артериальной гипертензией, чем при применении некоторых других НПВП и селективных ингибиторов ЦОГ-2. Во время лечения эторикоксибом следует обратить особое внимание на контроль АД, который следует осуществлять в течение 2 недель после начала лечения и периодически в дальнейшем. При значительном повышении АД необходимо рассмотреть альтернативное лечение.

Влияние на функцию печени

В клинических исследованиях продолжительностью до 1 года приблизительно у 1 % пациентов, получавших лечение эторикоксибом в дозах 30 мг, 60 мг и 90 мг в сутки, наблюдалось повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспартатаминотрансферазы (АСТ) (приблизительно в три и более раз относительно верхней границы нормы).

Следует наблюдать за состоянием всех пациентов с симптомами и/или признаками дисфункции печени, а также пациентов с патологическими показателями функции печени. В случае выявления постоянных отклонений показателей функции печени (в три раза выше верхней границы нормы) применение эторикоксиба должно быть прекращено.

Общие указания

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

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

Во время пострегистрационного наблюдения при применении НПВП и некоторых селективных ингибиторов ЦОГ-2 очень редко сообщалось о развитии серьезных кожных реакций. Некоторые из них (в т. ч. эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз) были с летальным исходом. Риск развития таких реакций наиболее высок в начале терапии, в большинстве случаев в течение первого месяца лечения. Сообщалось о развитии серьезных реакций гиперчувствительности, таких как анафилаксия и ангионевротический отек, у пациентов, получавших эторикоксиб. Применение некоторых селективных ингибиторов ЦОГ-2 сопровождалось повышенным риском развития кожных реакций у пациентов с какой-либо лекарственной аллергией в анамнезе. Эторикоксиб должен быть отменен при первом появлении кожной сыпи, поражений слизистых оболочек или любого другого признака гиперчувствительности.

Применение эторикоксиба может маскировать лихорадку или другие признаки воспаления. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении эторикоксиба с варфарином или другими антикоагулянтами для приема внутрь.

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

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

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

Период грудного вскармливания

У лактирующих крыс эторикоксиб выделяется с молоком. Исследований, подтверждающих выделение эторикоксиба с грудным молоком у женщин, не проводилось. Женщины, которые принимают эторикоксиб, должны прекратить грудное вскармливание.

Фертильность

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

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

Пациенты, у которых во время применения эторикоксиба отмечались случаи головокружения, сонливости или слабости, должны воздержаться от управления транспортными средствами, механизмами.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Фармакодинамическое взаимодействие

Антикоагулянты для приема внутрь (варфарин)

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

Диуретические препараты, АПФ и АРА II

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

АСК

В исследовании с участием здоровых добровольцев эторикоксиб в дозе 120 мг в сутки в равновесном состоянии не влиял на антитромбоцитарную активность АСК (81 мг 1 раз в сутки). Эторикоксиб можно применять одновременно с АСК в низких дозах, предназначенных для профилактики СС заболеваний. Однако одновременное назначение низких доз АСК и эторикоксиба может привести к увеличению частоты язвенного поражения ЖКТ и других осложнений по сравнению с приемом одного эторикоксиба. Одновременное применение эторикоксиба с АСК в дозах, превышающих рекомендованные для профилактики СС осложнений, а также с другими НПВП не рекомендуется.

Циклоспорин и такролимус

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

Фармакокинетическое взаимодействие

Влияние эторикоксиба на другие лекарственные препараты

Литий

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

Метотрексат

В двух исследованиях изучались эффекты эторикоксиба в дозах 60 мг, 90 мг и 120 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней у пациентов, получавших 1 раз в неделю метотрексат в дозе от 7,5 мг до 20 мг по поводу ревматоидного артрита. Эторикоксиб в дозах 60 мг и 90 мг не оказывал влияния на концентрацию в плазме крови и почечный клиренс метотрексата. В одном исследовании эторикоксиб в дозе 120 мг не оказывал влияния на фармакокинетические показатели метотрексата. В другом исследовании концентрация метотрексата в плазме крови повышалась на 28 %, а почечный клиренс метотрексата снижался на 13 %. При одновременном применении эторикоксиба и метотрексата следует вести наблюдение на предмет возможного появления токсических эффектов метотрексата.

Контрацептивы для приема внутрь

Прием эторикоксиба в течение 21 дня в дозе 60 мг с контрацептивами, принимаемыми внутрь и содержащими 35 мкг этинилэстрадиола и от 0,5 мг до 1 мг норэтиндрона, увеличивает среднюю геометрическую площадь под кривой «концентрация-время» ($AUC_{0-24ч}$) для этинилэстрадиола на 37 %. Прием эторикоксиба в дозе 120 мг с вышеуказанными контрацептивами для приема внутрь (одновременно или с интервалом в 12 часов) увеличивает равновесную $AUC_{0-24ч}$ для этинилэстрадиола на 50-60 %. Это увеличение концентрации этинилэстрадиола следует принимать во внимание при выборе соответствующего контрацептива для приема внутрь при одновременном применении с эторикоксибом. Подобный факт может приводить к увеличению частоты развития нежелательных явлений, связанных с применением контрацептивов для приема внутрь (например, венозных тромбозов у женщин из группы риска).

Заместительная гормональная терапия (ЗГТ)

Применение эторикоксиба в дозе 120 мг одновременно с препаратами для заместительной гормональной терапии, содержащими конъюгированные эстрогены в дозе 0,625 мг, в течение 28 дней увеличивает среднее значение равновесной $AUC_{0-24ч}$ неконъюгированного эстрогена (41 %), эквилина (76 %) и 17- β -эстрадиола (22 %). Влияние доз эторикоксиба, рекомендованных для длительного применения (30 мг, 60 мг и 90 мг), не изучалось. Эторикоксиб в дозе 120 мг изменял экспозицию ($AUC_{0-24ч}$) данных эстрогенных компонентов менее чем вдвое по сравнению с монотерапией препаратом, содержащим конъюгированные эстрогены, при увеличении дозы последнего с 0,625 мг до 1,25 мг. Клиническое значение таких повышений неизвестно. Применение комбинации эторикоксиба и препарата, содержащего более высокие дозы конъюгированных эстрогенов, не изучалось. Повышение концентрации эстрогенов следует принимать во внимание при выборе гормонального препарата для применения в период постменопаузы при одновременном назначении с эторикоксибом, поскольку увеличение экспозиции эстрогенов может повышать риск развития нежелательных явлений, связанных с ЗГТ.

Преднизон/преднизолон

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

Дигоксин

При применении эторикоксиба в дозе 120 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней у здоровых добровольцев не наблюдалось изменения $AUC_{0-24ч}$ в равновесном состоянии или влияния на выведение дигоксина почками. Было отмечено увеличение показателя максимальной концентрации (C_{max}) в плазме крови дигоксина (приблизительно на 33 %). Такое повышение, как правило, не является существенным у большинства пациентов. Однако при

одновременном применении эторикоксиба и дигоксина следует наблюдать за состоянием пациентов с высоким риском развития токсического действия дигоксина.

Влияние эторикоксиба на препараты, метаболизирующиеся сульфотрансферазами

Эторикоксиб является ингибитором сульфотрансферазы человека (в частности SULT1E1) и может повышать концентрации этинилэстрадиола в сыворотке крови. В связи с тем, что в настоящее время получено недостаточно данных о влиянии различных сульфотрансфераз, а их клиническая значимость для применения многих препаратов еще изучается, целесообразно с осторожностью назначать эторикоксиб одновременно с другими препаратами, метаболизирующимися в основном сульфотрансферазами человека (например, сальбутамол для приема внутрь и миноксидил).

Влияние эторикоксиба на препараты, метаболизирующиеся изоферментами системы цитохромов

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

Влияние других препаратов на фармакокинетику эторикоксиба

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

Кетоконазол

Кетоконазол является мощным ингибитором изофермента CYP3A4. При приеме кетоконазола здоровыми добровольцами в дозе 400 мг 1 раз в сутки в течение 11 дней он не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику одной дозы эторикоксиба 60 мг (увеличение AUC на 43 %).

Вориконазол и миконазол

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

Рифампицин

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

Антациды

Антациды не оказывают клинически значимого действия на фармакокинетику эторикоксиба.

Передозировка

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

Симптомы

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

Лечение

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

Срок годности

3 года

Не применять после истечения срока годности.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Форма выпуска и упаковка

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 30 мг, 60 мг, 90 мг, 120 мг.

По 7 таблеток в блистере из ОПА/Ал/ПВХ фольги и алюминиевой фольги.

4 блистера по 7 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия отпуска

Отпускается по рецепту.

Производитель

КРКА, д.д., Ново место, Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения

Наименование и адрес организации, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств на территории Кыргызской Республики:

Офис представительства КРКА, д.д., Кыргызская Республика, г. Бишкек

Телефон: +(996) 312 662 250

Электронная почта: pharmacovigilance.KG@krka.biz