МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004581-121217
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Костарокс

Внимательно прочитайте эту инструкцию перед тем, как начать прием/использование этого лекарства.

- *Сохраните инструкцию, она может потребоваться вновь.*
- *Если у Вас возникли вопросы, обратитесь к врачу.*
- *Это лекарственное средство назначено лично Вам, и его не следует передавать другим лицам, поскольку оно может причинить им вред даже при наличии тех же симптомов, что и у Вас.*

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Костарокс.

Международное непатентованное наименование: эторикоксиб.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав:

1 таблетка содержит:

Название компонента	**Количество, мг**			
	30 мг	**60 мг**	**90 мг**	**120 мг**
Действующее вещество				
Эторикоксиб[1]	30,0	60,0	90,0	120,0
Вспомогательные вещества				
Кальция гидрофосфат безводный	13,0	26,0	39,0	52,0
Целлюлоза микрокристаллическая[2]	12,75	25,5	38,25	51,0
Повидон К-30	3,0	6,0	9,0	12,0
Магния стеарат	0,5	1,0	1,5	2,0

Кроскармеллоза натрия	0,75	1,5	2,25	3,0
Состав оболочки таблетки	Опадрай II зеленый 32K510001[3] 2,0	Опадрай II зеленый 32K510002[3] 4,0	Опадрай II белый 32K580000C[3] 6,0	Опадрай II зеленый 32K510003[3] 8,0

[1] Теоретическое значение. Фактическое значение используемого количества эторикоксиба зависит от фактического анализа действующего вещества (используется в количестве 100 % в пересчете на сухое вещество). Масса таблетки корректируется содержанием целлюлозы микрокристаллической.

[2] Теоретическое значение. Фактическое значение используемого количества зависит от фактического значения используемого количества действующего вещества.

[3] *Состав опадрая:*

Опадрай II зеленый 32K510001: гипромеллоза 15 cPs 0,8 мг, лактозы моногидрат 0,56 мг, титана диоксид 0,462 мг, триацетин 0,16 мг, индигокармин алюминиевый лак (3-5 %) 0,012 мг, железа оксид желтый 0,006 мг.

Опадрай II зеленый 32K510002: гипромеллоза 15 cPs 1,6 мг, лактозы моногидрат 1,12 мг, титана диоксид 0,628 мг, триацетин 0,32 мг, индигокармин алюминиевый лак (3-5 %) 0,256 мг, железа оксид желтый 0,076 мг.

Опадрай II белый 32K580000C: гипромеллоза 15 cPs 2,4 мг, лактозы моногидрат 1,68 мг, титана диоксид 1,44 мг, триацетин 0,48 мг.

Опадрай II зеленый 32K510003: гипромеллоза 15 cPs 3,2 мг, лактозы моногидрат 2,24 мг, титана диоксид 1,776 мг, триацетин 0,64 мг, индигокармин алюминиевый лак (3-5 %) 0,04 мг, железа оксид желтый 0,104 мг.

Описание:

Таблетки 30 мг: круглые двояковыпуклые таблетки голубовато-зеленого цвета, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки 60 мг: круглые двояковыпуклые таблетки темно-зеленого цвета, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки 90 мг: круглые двояковыпуклые таблетки белого цвета, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки 120 мг: круглые двояковыпуклые таблетки светло-зеленого цвета, покрытые пленочной оболочкой.

Фармакотерапевтическая группа: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

Код АТХ: M01AH05.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Эторикоксиб при пероральном приеме в терапевтических концентрациях является селективным ингибитором циклооксигеназы 2 типа (ЦОГ-2).

В исследованиях по клинической фармакологии эторикоксиб дозозависимо ингибировал ЦОГ-2, не оказывая влияния на ЦОГ-1 при применении в дозах до 150 мг в день. Эторикоксиб не ингибировал синтез простагландинов в слизистой оболочке желудка и не влиял на функцию тромбоцитов.

ЦОГ отвечает за синтез простагландинов. Выделены две изоформы этого фермента – ЦОГ-1 и ЦОГ-2. ЦОГ-2 является изоферментом, который индуцируется под действием провоспалительных медиаторов и рассматривается как основной фермент, отвечающий за синтез простаноидных медиаторов боли, воспаления и лихорадки. ЦОГ-2 участвует в процессах овуляции, имплантации и закрытия артериального протока, регуляции функции почек, 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.

Эффективность

У пациентов с остеоартрозом (ОА) эторикоксиб при применении в дозе 60 мг один раз в день вызывал 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 в дозе 30 мг один раз в день (с применением сходных методов оценки) продемонстрировали эффективность препарата по сравнению с плацебо в течение всего периода лечения (12 недель). В исследовании, проводимом с целью определения оптимальной дозы, эторикоксиб в дозе 60 мг

продемонстрировал достоверно более выраженное улучшение, чем в дозе 30 мг для всех 3 первичных конечных точек через 6 недель лечения. Применение дозы 30 мг для лечения ОА суставов кистей рук не изучалось.

У пациентов с ревматоидным артритом (РА) прием эторикоксиба в дозе 60 мг или 90 мг один раз в день обеспечивал достоверное уменьшение боли, воспаления и улучшение подвижности. Эти благоприятные эффекты сохранялись в течение 12-недельного периода лечения. Исследование сравнения применения эторикоксиба в дозе 60 мг и 90 мг один раз в день для лечения РА, показало, что оба режима дозирования обеспечивали превосходящую эффективность терапии по сравнению с плацебо. Доза эторикоксиба 90 мг один раз в день превосходила по эффективности дозу 60 мг один раз в день при оценке эффекта при помощи Глобальной Шкалы Оценки Боли Пациентами (0-100 мм визуально-аналоговая шкала), показатель среднего улучшения составил -2,71 мм (95 % доверительный интервал (ДИ): -4,98 мм; -0,45 мм).

У пациентов с острым подагрическим артритом эторикоксиб в дозе 120 мг один раз в день в течение всего периода лечения (8 дней) уменьшал умеренную и сильную боль в суставах и воспаление по сравнению с индометацином в дозе 50 мг 3 раза в день. Уменьшение боли отмечалось уже через 4 ч после начала лечения.

У пациентов с анкилозирующим спондилитом эторикоксиб при применении в дозе 90 мг один раз в день обеспечивал достоверное уменьшение боли в спине, воспаления, скованности, а также улучшение двигательной функции. Клиническая эффективность эторикоксиба наблюдалась уже на второй день лечения и сохранялась в течение всего периода лечения (52 недели).

В другом исследовании, в рамках которого сравнивалась эффективность применения эторикоксиба в дозе 90 мг один раз в день и 60 мг один раз в день, данный препарат продемонстрировал равную эффективность по сравнению с напроксеном в дозе 1000 мг один раз в день. Среди пациентов, у которых не было достигнуто адекватного клинического ответа на терапию в течение 6 недель при применении эторикоксиба в дозе 60 мг один раз в день, увеличение

суточной дозы до 90 мг позволяло улучшить результаты лечения, оцененные при помощи шкалы интенсивности боли в спине (0-100 мм визуально-аналоговая шкала), по сравнению с продолжением терапии эторикоксибом в дозе 60 мг один раз в день. Среднее улучшение составило -2,70 мм (95 % ДИ: 4,88 мм; -0,52 мм).

В клиническом исследовании по изучению боли после стоматологических операций эторикоксиб в дозе 90 мг назначали один раз в день в течение трех дней. В подгруппе пациентов с умеренной болью (при исходной оценке) эторикоксиб в дозе 90 мг продемонстрировал обезболивающий эффект, аналогичный ибупрофену в дозе 600 мг (16,11 по сравнению с 16,39, P = 0,722) и больший, чем при применении комбинации 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 ч (TOPAR6). Доля пациентов, которой потребовались обезболивающие препараты быстрого действия в течение первых 24 ч после приема исследуемых препаратов, составила 40,8 % для эторикоксиба в дозе 90 мг, 25,5 % для ибупрофена в дозе 600 мг каждые 6 ч и 46,7 % для комбинации парацетамол/кодеин в дозе 600 мг/60 мг каждые 6 ч 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.

Безопасность

Программа MEDAL (Многонациональная Программа Оценки Долгосрочного Назначения Эторикоксиба и Диклофенака при Артрите)

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

Исследование MEDAL представляло собой исследование, длительность которого определялась достижением конечных точек (сердечно-сосудистых явлений), оно включало 17804 пациента с ОА и 5700 пациентов с РА,

получавших эторикоксиб в дозе 60 мг (ОА) или 90 мг (ОА и РА) или диклофенак в дозе 150 мг в день в среднем в течение 20,3 месяца (максимум 42,3 месяца, медиана 21,3 месяца). В этом исследовании регистрировали только серьезные нежелательные явления и случаи выбывания из исследования вследствие любого нежелательного явления.

В исследованиях EDGE и EDGE II сравнивали безопасность приема эторикоксиба и диклофенака для желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В исследование EDGE было включено 7111 пациентов с ОА, получавших эторикоксиб в дозе 90 мг в день (в 1,5 раза больше дозы, рекомендуемой при ОА) или диклофенак в дозе 150 мг в день в течение в среднем 9,1 месяцев (максимум 16,6 месяцев, медиана 11,4 месяцев). В исследование EDGE II было включено 4086 пациентов с РА, получавших эторикоксиб в дозе 90 мг в день или диклофенак в дозе 150 мг в день в течение в среднем 19,2 месяцев (максимум 33,1 месяца, медиана 24 месяца).

В объединенной программе MEDAL анализировали данные по лечению 34701 пациентов с ОА или РА, средняя продолжительность лечения составила 17,9 месяцев (максимум 42,3 месяца, медиана 16,3 месяцев), при этом примерно 12800 пациентов получали лечение в течение более 24 месяцев. Пациенты, включенные в программу, при исходной оценке имели широкий спектр сердечно-сосудистых и желудочно-кишечных факторов риска. Были исключены пациенты, имевшие в анамнезе недавно перенесенный инфаркт миокарда (ИМ), аортокоронарное шунтирование или чрескожное коронарное вмешательство в течение 6 месяцев перед включением в исследование. В исследованиях разрешалось применять гастропротекторы и низкие дозы аспирина.

Общая безопасность

Достоверных различий между эторикоксибом и диклофенаком в отношении частоты развития сердечно-сосудистых тромботических явлений обнаружено не было. Кардиоренальные нежелательные явления чаще наблюдались при приеме эторикоксиба по сравнению с диклофенаком, эффект был дозозависимым (см. результаты ниже). Нежелательные явления со стороны ЖКТ и печени

достоверно чаще наблюдались при приеме диклофенака, чем при приеме эторикоксиба.

Частота нежелательных явлений в исследованиях EDGE и EDGE II и нежелательных явлений, признанных серьезными или потребовавших отмены лечения, в исследовании MEDAL была выше при приеме эторикоксиба по сравнению с диклофенаком.

Результаты исследования безопасности в отношении сердечно-сосудистой системы

Частота подтвержденных серьезных тромботических сердечно-сосудистых нежелательных явлений (включая сердечные, цереброваскулярные и явления со стороны периферической сосудистой системы) была сопоставима между группами, получавшими эторикоксиб или диклофенак (данные приведены в таблице ниже). Не выявлено статистически значимых различий по частоте тромботических явлений между эторикоксибом и диклофенаком во всех проанализированных подгруппах, включая категории пациентов с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений. Относительный риск для подтвержденных серьезных сердечно-сосудистых тромботических нежелательных явлений был сходным при приеме эторикоксиба в дозе 60 мг или 90 мг и диклофенака в дозе 150 мг.

Частота подтвержденных тромботических сердечно-сосудистых серьезных нежелательных явлений (Объединенная программа MEDAL)			
	Эторикоксиб (N=16819) 25 836 пациенто-лет	**Диклофенак (N=16483) 24 766 пациенто-лет**	**Сравнение между видами лечения**
	Частота[1] (95 % ДИ)	Частота[1] (95 % ДИ)	Относительный риск (95 % ДИ)
Подтвержденные тромботические сердечно-сосудистые серьезные нежелательные явления			
При выполнении требований протокола (Per protocol)	1,24 (1,11; 1,38)	1,30 (1,17; 1,45)	0,95 (0,81; 1,11)

В зависимости от назначенного лечения (Intent-to-treat)	1,25 (1,14; 1,36)	1,19 (1,08; 1,30)	1,05 (0,93; 1,19)
Подтвержденные явления со стороны сердца			
При выполнении требований протокола (Per protocol)	0,71 (0,61; 0,82)	0,78 (0,68; 0,90)	0,90 (0,74; 1,10)
В зависимости от назначенного лечения (Intent-to-treat)	0,69 (0,61; 0,78)	0,70 (0,62; 0,79)	0,99 (0,84; 1,17)
Подтвержденные цереброваскулярные явления			
При выполнении требований протокола (Per protocol)	0,34 (0,28; 0,42)	0,32 (0,25; 0,40)	1,08 (0,80; 1,46)
В зависимости от назначенного лечения (Intent-to-treat)	0,33 (0,28; 0,39)	0,29 (0,24; 0,35)	1,12 (0,87; 1,44)
Подтвержденные явления со стороны периферической сосудистой системы			
При выполнении требований протокола (Per protocol)	0,20 (0,15; 0,27)	0,22 (0,17; 0,29)	0,92 (0,63; 1,35)
В зависимости от назначенного лечения (Intent-to-treat)	0,24 (0,20; 0,30)	0,23 (0,18; 0,28)	1,08 (0,81; 1,44)

[1] число явлений на 100 пациенто-лет; ДИ = доверительный интервал; N = общее число пациентов, выполнивших требования протокола.

При выполнении требований протокола: все явления, развившиеся на фоне исследуемой терапии или в течение 14 дней после ее прекращения (исключены пациенты, принявшие <75 % исследуемого препарата или принимавшие не входящие в исследование НПВП >10 % времени).

В зависимости от назначенного лечения: все подтвержденные явления, развившиеся до окончания исследования (включая пациентов, которые могли подвергаться не включенным в исследование вмешательствам после прекращения приема исследуемых препаратов). Общее число рандомизированных пациентов: n = 17 412 для эторикоксиба и n = 17 289 для диклофенака.

Смертность от сердечно-сосудистых явлений, а также общая смертность в группах лечения эторикоксибом и диклофенаком были сопоставимы.

Кардиоренальные явления

Приблизительно у 50 % пациентов, включенных в исследование MEDAL, при исходной оценке в анамнезе была зарегистрирована артериальная гипертензия. В проведенном исследовании частота выбывания вследствие нежелательных явлений, связанных с артериальной гипертензией, была статистически значимо выше при приеме эторикоксиба по сравнению с диклофенаком. Частота нежелательных явлений, связанных с хронической сердечной недостаточностью (случаи выбывания из исследования или серьезные нежелательные явления), была сходной в группах 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 исследовании MEDAL у пациентов с ОА). Частота подтвержденных нежелательных явлений, связанных с хронической сердечной недостаточностью (серьезных, приведших к госпитализации или необходимости неотложной помощи), была незначительно выше для эторикоксиба по сравнению с диклофенаком в дозе 150 мг, эффект был дозозависимым. Частота случаев выбывания из исследования вследствие нежелательных явлений, связанных с отеками, была выше для эторикоксиба по сравнению с диклофенаком в дозе 150 мг, 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 при приеме эторикоксиба (60 мг или 90 мг) составляла до 2,6 % при артериальной гипертензии, до 1,9 % при отеках, и до 1,1 % при хронической сердечной недостаточности. 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 переносимости со стороны ЖКТ в Программе MEDAL

В каждом из трех исследований, входящих в программу MEDAL, частота выбывания из исследования для любых клинических нежелательных явлений со стороны ЖКТ (например, диспепсия, боль в животе, язвы) была достоверно ниже для эторикоксиба по сравнению с диклофенаком. Частота выбывания из исследования вследствие нежелательных клинических явлений со стороны ЖКТ на 100 пациенто-лет за весь период исследования составляла: 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

К нежелательным явлениям со стороны верхних отделов ЖКТ были отнесены перфорации, язвы и кровотечения. Осложненные нежелательные явления со стороны верхних отделов ЖКТ включали перфорацию, непроходимость и осложненные кровотечения; неосложненные явления включали неосложненные кровотечения и неосложненные язвы. При приеме эторикоксиба по сравнению с диклофенаком общая частота нежелательных явлений со стороны верхних отделов ЖКТ была достоверно ниже. Достоверных различий между эторикоксибом и диклофенаком по частоте осложненных нежелательных явлений выявлено не было. Для случаев кровотечений из верхних отделов ЖКТ (осложненных и неосложненных) не было обнаружено достоверных различий между эторикоксибом и диклофенаком. Преимущество эторикоксиба по сравнению с диклофенаком в отношении осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ не было статистически значимым у пациентов, одновременно принимающих аспирин в низких дозах (около 33 % пациентов).

Частота подтвержденных осложненных и неосложненных клинических нежелательных явлений 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, относительный риск составил 0,69 (95 % ДИ: 0,57; 0,83).

При оценке частоты подтвержденных клинических нежелательных явлений со стороны верхних отделов ЖКТ у пожилых пациентов максимальное снижение наблюдалось у пациентов в возрасте ≥75 лет в группе эторикоксиба по сравнению с диклофенаком – 1,35 (95 % ДИ: 0,94; 1,87) и 2,78 (95 % ДИ: 2,14; 3,56) на 100 пациенто-лет соответственно.

Частота подтвержденных нежелательных явлений со стороны нижних отделов ЖКТ (перфорация тонкой или толстой кишки, непроходимость, кровотечение) достоверно не различалась между группами, принимавшими эторикоксиб и диклофенак.

Результаты оценки безопасности в отношении печени в Программе MEDAL

При приеме эторикоксиба по сравнению с диклофенаком наблюдалась статистически достоверно более низкая частота выбывания из исследования из-за нежелательных явлений со стороны печени. В объединенной программе MEDAL 0,3 % пациентов, принимавших эторикоксиб, и 2,7 % пациентов, принимавших диклофенак, выбыли из исследования вследствие нежелательных явлений со стороны печени. Частота нежелательных явлений на 100 пациенто-лет составила 0,22 для эторикоксиба и 1,84 для диклофенака (p <0,001 для эторикоксиба по сравнению с диклофенаком). Большинство нежелательных явлений со стороны печени в Программе MEDAL были несерьезными.

Дополнительные данные по безопасности, связанные с тромботическими сердечно-сосудистыми явлениями

В клинических исследованиях, за исключением Программы MEDAL, примерно 3100 пациентов получали эторикоксиб в дозе ≥60 мг в день в течение 12 недель и дольше. В этих исследованиях не было обнаружено заметных различий в частоте подтвержденных серьезных тромботических сердечно-сосудистых 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 два раза в день, 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 тромбоэмболических событий. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 подавляют образование системного (и, возможно, эндотелиального) простациклина, не влияя на тромбоцитарный тромбоксан. Клиническая значимость этих наблюдений не установлена.

Дополнительные данные по безопасности в отношении ЖКТ

В двух 12-недельных двойных слепых эндоскопических исследованиях кумулятивная частота развития гастродуоденальных язв была значительно ниже у пациентов, получавших эторикоксиб в дозе 120 мг один раз в день, чем у пациентов, получавших напроксен 500 мг два раза в день или ибупрофен 800 мг три раза в день. Частота развития язв при назначении эторикоксиба была выше по сравнению с плацебо.

Исследование почечной функции у пожилых пациентов

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании в параллельных группах оценивалось влияние 15-дневной терапии эторикоксибом (90 мг), целекоксибом (200 мг два раза в день), напроксеном (500 мг два раза в день) по сравнению с плацебо на выведение натрия почками, артериальное давление (АД) и другие параметры функции почек у пациентов в возрасте от 60 до 85 лет, получавших рацион с ограниченным потреблением натрия до 200 мэкв/день.

Эторикоксиб, целекоксиб и напроксен оказывали сходное влияние на выведение натрия почками через 2 недели лечения. Все активные препараты сравнения показали увеличение систолического АД по сравнению с плацебо, однако, эторикоксиб вызывал статистически значимое увеличение систолического АД на 14-й день по сравнению с целекоксибом и напроксеном (среднее изменение систолического АД по сравнению с исходным: эторикоксиб 7,7 мм рт. ст., целекоксиб 2,4 мм рт. ст., напроксен 3,6 мм рт. ст.).

Фармакокинетика

Всасывание

Эторикоксиб быстро всасывается при приеме внутрь. Абсолютная биодоступность при приеме внутрь составляет около 100 %. При применении препарата у взрослых натощак в дозе 120 мг один раз в день до достижения равновесного состояния максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) составляет 3,6 мкг/мл. Время достижения C_{max} (T_{max}) составляет приблизительно 1 ч после приема препарата. Средняя геометрическая площадь под кривой «концентрация – время» ($AUC_{0-24ч}$) составила 37,8 мкг*ч/мл. Фармакокинетика эторикоксиба в диапазоне терапевтических доз носит линейный характер.

При приеме эторикоксиба в дозе 120 мг во время еды (пища с высоким содержанием жиров) не наблюдалось клинически значимого влияния на степень абсорбции. Скорость абсорбции при этом изменялась, что приводило к снижению C_{max} на 36 % и увеличению T_{max} на 2 ч. Эти данные не являются клинически значимыми. В клинических исследованиях эторикоксиб применялся независимо от приема пищи.

Распределение

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

Эторикоксиб проникает через плацентарный барьер у крыс и кроликов и гематоэнцефалический барьер у крыс.

Метаболизм

Эторикоксиб экстенсивно метаболизируется, <1 % дозы выводится почками в неизмененном виде. Основной путь метаболизма – образование 6'-гидроксиметилэторикоксиба, катализируемое ферментами системы цитохромов. Основная роль в метаболизме *in vivo* принадлежит изоферменту CYP3A4. Исследования *in vitro* показывают, что изоферменты CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2, CYP2C19 также могут катализировать основной путь метаболизма, но их количественное воздействие *in vivo* не изучалось.

У человека обнаружено пять метаболитов эторикоксиба. Основным метаболитом является 6'-карбоксиацетилэторикоксиб, образующийся в

результате дальнейшего окисления 6'-гидроксиметилэторикоксиба. Эти основные метаболиты не обладают заметной активностью либо слабо ингибируют ЦОГ-2. Ни один из этих метаболитов не ингибирует ЦОГ-1.

Выведение

После однократного внутривенного введения здоровым добровольцам меченного радиоактивного эторикоксиба в дозе 25 мг 70 % эторикоксиба выводилось через почки и 20 % – через кишечник, преимущественно в виде метаболитов. Менее 2 % обнаруживалось в неизмененном виде.

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

Равновесные концентрации эторикоксиба достигаются при ежедневном приеме в дозе 120 мг в течение 7 дней с коэффициентом кумуляции около 2, что соответствует периоду полувыведения около 22 ч. Плазменный клиренс после внутривенного введения 25 мг составляет примерно 50 мл/мин.

Особые группы пациентов

Пол: фармакокинетические параметры препарата у мужчин и женщин не различаются.

Пожилые пациенты: фармакокинетика препарата у пациентов старше 65 лет сопоставима с фармакокинетикой у пациентов более молодого возраста.

Дети: фармакокинетика эторикоксиба у детей (<12 лет) не изучалась. В фармакокинетическом исследовании (N = 16), проводившемся в группе подростков в возрасте от 12 до 17 лет, фармакокинетика у подростков с массой тела от 40 кг до 60 кг, принимавших эторикоксиб в дозе 60 мг один раз в день, и у подростков с массой тела >60 кг, принимавших эторикоксиб в дозе 90 мг 1 раз в день, была аналогична фармакокинетике у взрослых, принимавших эторикоксиб в дозе 90 мг 1 раз в день. Безопасность и эффективность применения эторикоксиба у детей не установлена.

Печеночная недостаточность: у пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени тяжести (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью) прием эторикоксиба в дозе 60 мг 1 раз в день сопровождался увеличением показателя AUC примерно

на 16 % по сравнению со здоровыми добровольцами, принимавшими препарат в той же дозе. У пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью), получавших эторикоксиб в дозе 60 мг один раз в день через день, среднее значение AUC было таким же, как у здоровых добровольцев, принимавших эторикоксиб в дозе 60 мг один раз в день ежедневно. Применение эторикоксиба в дозе 30 мг один раз в день не изучалось в этой группе пациентов. Клинические и фармакокинетические данные исследований у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (≥10 баллов по шкале Чайлд-Пью) отсутствуют.

Почечная недостаточность: фармакокинетические показатели однократного применения эторикоксиба в дозе 120 мг у пациентов с почечной недостаточностью умеренной и тяжелой степени и у пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе, существенно не отличаются от показателей у здоровых добровольцев. Гемодиализ незначительно влияет на выведение препарата (клиренс при диализе – около 50 мл/мин).

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.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к эторикоксибу или любому из вспомогательных веществ препарата.
- Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, активное желудочно-кишечное кровотечение.
- Бронхиальная астма, бронхоспазм, острый ринит, полипоз носа, ангионевротический отек, крапивница или аллергические реакции после приема

ацетилсалициловой кислоты или нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), в том числе ингибиторов ЦОГ-2, в анамнезе.

- Беременность и период грудного вскармливания.
- Тяжелые нарушения функции печени (сывороточный альбумин <25 г/л или ≥10 баллов по шкале Чайлд-Пью).
- Тяжелая почечная недостаточность (КК <30 мл/мин).
- Дети и подростки до 16 лет.
- Воспалительные заболевания кишечника.
- Хроническая сердечная недостаточность (II-IV функциональный класс по классификации NYHA).
- Неконтролируемая артериальная гипертензия (АД стабильно выше 140/90 мм рт. ст.).
- Подтвержденная ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических артерий и/или цереброваскулярные заболевания.
- Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.
- Подтвержденная гиперкалиемия.

С осторожностью

- Пациенты с повышенным риском развития осложнений со стороны ЖКТ (язвенное поражение ЖКТ или желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе, наличие инфекции *Helicobacter Pylori,* одновременное применение других НПВП, в том числе ацетилсалициловой кислоты, пожилой возраст).
- Пациенты, имеющие в анамнезе факторы риска сердечно-сосудистых осложнений (дислипидемия/гиперлипидемия, сахарный диабет, артериальная гипертензия, курение, сердечная недостаточность, нарушение функции левого желудочка, отеки и задержка жидкости в организме).
- Печеночная недостаточность (5-9 баллов по классификации Чайлд-Пью) (см. *раздел «Способ применения и дозы»*).
- Пациенты с дегидратацией.

- Пациенты с нарушениями функции почек (КК <60 мл/мин), особенно пожилого возраста, применяющие одновременно ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II, диуретики.
- 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.
- Сопутствующая терапия антикоагулянтами (например, варфарин), антиагрегантами (например, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел), препаратами, метаболизирующимися сульфотрансферазами (см. *раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»*).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

В настоящее время клинические данные о применении эторикоксиба при беременности отсутствуют. В исследованиях на животных наблюдалось токсическое действие на репродуктивную систему. Потенциальный риск для женщин во время беременности неизвестен. Применение эторикоксиба, как и других лекарственных препаратов, ингибирующих синтез простагландинов, в III триместре беременности может приводить к подавлению сокращений матки и преждевременному закрытию артериального протока. Эторикоксиб противопоказан при беременности. Если во время лечения наступила беременность, эторикоксиб необходимо отменить.

Грудное вскармливание

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 или синтез простагландинов, не рекомендуется женщинам, которые планируют беременность.

Способ применения и дозы

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

Действие препарата реализуется быстрее при приеме натощак. Вследствие вероятного повышения риска развития сердечно-сосудистых осложнений следует использовать минимальную эффективную дозу минимально возможным курсом.

Остеоартроз: рекомендуемая доза эторикоксиба составляет 30 мг 1 раз в день. В случае недостаточного эффекта суточная доза препарата может быть увеличена до 60 мг в сутки. Суточная доза при остеоартрозе не должна превышать 60 мг.

Ревматоидный артрит и анкилозирующий спондилит: рекомендуемая доза эторикоксиба составляет 60 мг 1 раз в день. У пациентов с недостаточным клиническим эффектом возможно увеличение суточной дозы препарата до 90 мг один раз в день. После клинической стабилизации заболевания возможно снижение дозы до 60 мг один раз в день. В случаях отсутствия признаков клинического улучшения следует рассмотреть возможность применения других методов лечения. Суточная доза не должна превышать 90 мг.

Острый подагрический артрит: рекомендуемая доза эторикоксиба в остром периоде составляет 120 мг 1 раз в день. Продолжительность применения препарата в дозе 120 мг составляет не более 8 дней. Суточная доза не должна превышать 120 мг.

Острая боль после стоматологических операций: рекомендуемая доза эторикоксиба составляет 90 мг 1 раз в день. Эторикоксиб следует применять только в острый симптоматический период продолжительностью не более 3 дней. Суточная доза для купирования боли после стоматологических операций не должна превышать 90 мг. Некоторым пациентам могут понадобиться дополнительные средства для обеспечения адекватного уровня обезболивания в

послеоперационном периоде в течение трехдневного периода терапии эторикоксибом.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты: коррекция дозы не требуется. Как и при применении других препаратов, эторикоксиб следует применять с осторожностью.

Дети: применение эторикоксиба у пациентов младше 16 лет противопоказано.

Нарушение функции печени: вне зависимости от показания к применению пациентам с нарушениями функции печени легкой степени тяжести (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью) не следует превышать дозу 60 мг 1 раз в день, пациентам с нарушениями функции печени средней степени тяжести (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) – 30 мг 1 раз в день. Рекомендуется соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с нарушениями функции печени средней степени тяжести, так как клинический опыт применения препарата у данной группы пациентов ограничен.

В связи с отсутствием клинического опыта применения препарата у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (≥10 баллов по шкале Чайлд-Пью) препарат противопоказан для данной группы пациентов.

Нарушение функции почек: не требуется коррекция дозы препарата при применении у пациентов с КК ≥30 мл/мин. Применение препарата у пациентов с КК <30 мл/мин противопоказано.

Побочное действие

Резюме профиля безопасности

Безопасность применения эторикоксиба оценивалась в клинических исследованиях с участием 9295 пациентов, в том числе 6757 пациентов с ОА, РА, хронической болью в нижней части спины и анкилозирующим спондилитом (примерно 600 пациентов с ОА или РА получали лечение в течение одного года или более). Профиль нежелательных реакций был сходным у пациентов с ОА или РА, получавших эторикоксиб в течение одного года или дольше.

В клиническом исследовании острого подагрического артрита пациенты получали эторикоксиб в дозе 120 мг 1 раз в день в течение 8 дней. Профиль

нежелательных явлений в этом исследовании был в целом таким же, как и в объединенных исследованиях ОА, РА и хронической боли в нижней части спины.

Для оценки безопасности в отношении сердечно-сосудистой системы были объединены данные трех активных контролируемых исследований, в которых принимали участие 17412 пациентов с ОА или РА, получавших эторикоксиб в дозе 60 мг или 90 мг, средняя продолжительность исследований составила примерно 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 эффектов в целом был сходным с профилем в объединенных исследованиях ОА, РА и хронической боли в нижней части спины.

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице перечислены нежелательные реакции, которые были зарегистрированы с большей частотой при применении препарата, чем в группе плацебо, в клинических исследованиях, включавших пациентов с ОА, РА, хронической болью в нижней части спины или анкилозирующим спондилитом (эторикоксиб назначался в дозе 30 мг, 60 мг или 90 мг с повышением дозы до рекомендуемой в течение 12 недель), в программе MEDAL, где исследования продолжались до 3,5 лет, в краткосрочных исследованиях острой боли (в течение 7 дней), а также полученные в ходе постмаркетингового применения.

Классификация систем органов	**Нежелательная реакция**	**Частота[1]**
Инфекционные и паразитарные заболевания	альвеолярный остит	*часто*
	гастроэнтерит, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей	*нечасто*
Нарушения со стороны	анемия (в основном в результате	*нечасто*

крови и лимфатической системы	желудочно-кишечного кровотечения), лейкопения, тромбоцитопения	
Нарушения со стороны иммунной системы	реакции гиперчувствительности[2,4]	*нечасто*
	ангионевротический отек, анафилактические/анафилактоидные реакции, в том числе шок[2]	*редко*
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	отеки/задержка жидкости	*часто*
	усиление или снижение аппетита, увеличение массы тела	*нечасто*
Нарушения психики	тревога, депрессия, снижение ясности мышления, 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], хроническая сердечная недостаточность, неспецифические изменения на ЭКГ, стенокардия[2], инфаркт миокарда[5]	*нечасто*
Нарушения со стороны сосудов	артериальная гипертензия	*часто*
	«приливы», нарушение мозгового кровообращения[5], транзиторная	*нечасто*

	ишемическая атака, гипертонический криз[2], васкулит[2]	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	бронхоспазм[2]	*часто*
	кашель, одышка, носовое кровотечение	*нечасто*
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	боль в животе	*очень часто*
	запор, метеоризм, гастрит, изжога/ гастроэзофагеальный рефлюкс, диарея, диспепсия/дискомфорт в эпигастрии, тошнота, рвота, эзофагит, язва слизистой оболочки полости рта	*часто*
	вздутие живота, изменение перистальтики, сухость слизистой оболочки полости рта, гастродуоденальная язва, язвенная болезнь желудка, включая перфорации и кровотечения, панкреатит[2], синдром раздраженного кишечника	*нечасто*
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	повышение активности АЛТ и АСТ	*часто*
	гепатит[2]	*редко*
	печеночная недостаточность[2], желтуха[2]	*редко*[3]
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	экхимоз	*часто*
	отечность лица, зуд, сыпь, эритема[2], крапивница[2]	*нечасто*
	синдром Стивенса-Джонсона[2], токсический эпидермальный некролиз[2], фиксированная лекарственная эритема[2]	*редко*[3]
Нарушения со стороны	мышечные судороги/спазм, скелетно-	*нечасто*

скелетно-мышечной и соединительной ткани	мышечная боль/скованность	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	протеинурия, повышение концентрации 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 концентрации азота мочевины крови, повышение активности креатинфосфокиназы, гиперкалиемия, повышение концентрации мочевой кислоты	*нечасто*
	гипонатриемия	*редко*

[1] Согласно частоте, учитываемой в клинических исследованиях: очень часто (≥1/10), часто (от ≥1/100 до <1/10), нечасто (от ≥1/1000 до <1/100), редко (от ≥1/10000 до <1/1000), очень редко (<1/10000).

[2] Данная нежелательная реакция была зарегистрирована в ходе постмаркетингового наблюдения. Частота оценивалась на основании наибольшей частоты, наблюдаемой в клинических исследованиях с учетом показаний и утвержденной дозы.

[3] Частотная категория «редко» была определена в соответствии с руководством (версия 2, сентябрь 2009 г.) для Краткой характеристики лекарственного препарата на основании расчетной верхней границы 95 % доверительного интервала для 0 явлений, 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 препарату»,

«гиперчувствительность», «гиперчувствительность неуточненная», «реакция гиперчувствительности» и «неспецифическая аллергия».

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

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

Передозировка

В клинических исследованиях прием эторикоксиба в разовой дозе до 500 мг и многократный прием до 150 мг/день в течение 21 дня не вызывал существенных токсических эффектов. Были получены сообщения об острой передозировке эторикоксибом, однако, в большинстве случаев о нежелательных реакциях не сообщалось. Наиболее частые нежелательные реакции соответствовали профилю безопасности эторикоксиба (например, нарушения со стороны ЖКТ, кардиоренальные явления).

В случае передозировки целесообразно принимать 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.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Фармакодинамические взаимодействия

Пероральные антикоагулянты (варфарин). У пациентов, постоянно принимающих варфарин, прием эторикоксиба в дозе 120 мг в день сопровождался увеличением международного нормализованного отношения

(МНО)/протромбинового времени примерно на 13 %. Поэтому у пациентов, получающих пероральные антикоагулянты, следует контролировать МНО/протромбиновое время в начале лечения или при изменении дозы эторикоксиба, особенно в первые несколько дней.

Диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и антагонисты рецепторов ангиотензина II. НПВП могут ослаблять эффект диуретиков и других антигипертензивных лекарственных препаратов. У некоторых пациентов с нарушением функции почек (например, у пациентов с обезвоживанием или у пожилых пациентов с нарушенной функцией почек) одновременное применение ингибитора АПФ или антагониста рецепторов ангиотензина II и препаратов, ингибирующих ЦОГ, может приводить к дополнительному ухудшению функции почек, включая возможное развитие острой почечной недостаточности, которая обычно носит обратимый характер. Это следует учитывать у пациентов, принимающих одновременно эторикоксиб с ингибиторами АПФ или антагонистами рецепторов ангиотензина II. Такие комбинации следует назначать с осторожностью, особенно пациентам пожилого возраста. Пациенты должны быть надлежащим образом гидратированы, при этом необходимо проводить мониторинг функции почек в начале комбинированной терапии и периодически в дальнейшем.

Ацетилсалициловая кислота. В исследовании у здоровых добровольцев эторикоксиб в дозе 120 мг 1 раз в день в равновесном состоянии не влиял на антитромбоцитарную активность ацетилсалициловой кислоты (81 мг 1 раз в день). Эторикоксиб можно одновременно применять с ацетилсалициловой кислотой в низких дозах, предназначенных для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Тем не менее, одновременное применение низких доз ацетилсалициловой кислоты и эторикоксиба может привести к увеличению частоты язвенного поражения ЖКТ или других осложнений по сравнению с приемом только эторикоксиба. Одновременное применение эторикоксиба с ацетилсалициловой кислотой в дозах, превышающих рекомендованные для

профилактики сердечно-сосудистых осложнений, а также с другими НПВП не рекомендуется.

Циклоспорин и такролимус. Взаимодействие эторикоксиба с этими препаратами не изучалось, однако, одновременное применение циклоспорина или такролимуса с любым НПВП может усиливать нефротоксический эффект циклоспорина или такролимуса. При приеме эторикоксиба в комбинации с любым из этих препаратов следует контролировать функцию почек.

Фармакокинетические взаимодействия

Влияние других лекарственных препаратов на фармакокинетику эторикоксиба

Основной путь метаболизма эторикоксиба зависит от ферментов системы CYP. Изофермент CYP3A4 способствует метаболизму эторикоксиба *in vivo*. Исследования *in vitro* показывают, что изоферменты CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 и CYP2C19 также могут катализировать основной путь метаболизма, но их количественные характеристики *in vivo* не изучены.

Кетоконазол. Кетоконазол, мощный ингибитор изофермента CYP3A4, при приеме здоровыми добровольцами в дозе 400 мг один раз в день в течение 11 дней не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику однократной дозы эторикоксиба 60 мг (увеличение AUC на 43 %).

Вориконазол и миконазол. Одновременное назначение сильных ингибиторов изофермента CYP3A4 (вориконазол для приема внутрь или миконазол местно, в виде геля для приема внутрь) и эторикоксиба вызвало небольшое увеличение экспозиции эторикоксиба, которое не признано клинически значимым на основании опубликованных данных.

Рифампицин. Одновременное применение эторикоксиба и рифампицина (мощного индуктора системы цитохромов) приводило к снижению концентрации эторикоксиба в плазме крови на 65 %. Такое взаимодействие может привести к рецидиву симптомов при одновременном назначении эторикоксиба с рифампицином. Эта информация позволяет предположить необходимость увеличения дозы, однако применять эторикоксиб в дозах, превышающих рекомендованные для каждого показания, не рекомендуется,

поскольку комбинированное применение рифампицина и эторикоксиба в таких дозах не изучалось.

Антациды. Антациды не оказывают клинически значимого действия на фармакокинетику эторикоксиба.

Влияние эторикоксиба на другие лекарственные препараты

Литий. НПВП уменьшают выведение лития почками, следовательно, увеличивают концентрацию лития в плазме крови. При необходимости проводят частый контроль концентрации лития в крови и корректируют дозу лития во время одновременного приема с НПВП, а также при отмене НПВП.

Метотрексат. В двух исследованиях изучались эффекты эторикоксиба в дозах 60, 90 или 120 мг 1 раз в день в течение семи дней у пациентов, получавших 1 раз в неделю метотрексат в дозе от 7,5 до 20 мг для лечения РА. Эторикоксиб в дозах 60 и 90 мг не оказывал никакого влияния на концентрацию метотрексата в плазме и почечный клиренс метотрексата. В одном исследовании эторикоксиб в дозе 120 мг не оказывал фармакокинетического влияния на метотрексат, но в другом исследовании концентрация метотрексата в плазме повышалась на 28 %, а почечный клиренс метотрексата снижался на 13 %. При одновременном приеме эторикоксиба и метотрексата рекомендуется вести наблюдение на предмет возможного появления токсических эффектов метотрексата.

Пероральные контрацептивы. Эторикоксиб в дозе 60 мг при одновременном приеме в течение 21 дня с пероральными контрацептивами, содержащими 35 мкг этинилэстрадиола (ЭЭ) и от 0,5 мг до 1 мг норэтиндрона, увеличивал $AUC_{0\text{-}24ч}$ ЭЭ на 37 % в равновесном состоянии. Прием эторикоксиба в дозе 120 мг в сочетании с вышеуказанными пероральными контрацептивами (одновременно или с интервалом 12 ч) увеличивал $AUC_{0\text{-}24ч}$ ЭЭ на 50-60 % в равновесном состоянии. Это увеличение концентрации ЭЭ следует учитывать при выборе перорального контрацептива для одновременного применения с эторикоксибом. Подобное взаимодействие может приводить к увеличению частоты развития нежелательных явлений, связанных с применением

пероральных контрацептивов (например, венозных тромбоэмболий у женщин из группы риска).

Заместительная гормональная терапия (ЗГТ). Назначение эторикоксиба в дозе 120 мг одновременно с препаратами для ЗГТ, содержащими конъюгированные эстрогены в дозе 0,625 мг в течение 28 дней увеличивает среднее значение равновесной $AUC_{0-24ч}$ неконъюгированного эстрона (41 %), эквилина (76 %) и 17-β-эстрадиола (22 %). Влияние доз эторикоксиба, рекомендованных для длительного применения (30, 60 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 конъюгированными эстрогенами при увеличении дозы с 0,625 до 1,25 мг. Клиническое значение таких увеличений неизвестно, применение более высоких доз конъюгированных эстрогенов в сочетании с эторикоксибом не изучалось. Повышение концентрации эстрогенов следует принимать во внимание при выборе гормональной терапии 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 воздействия на фармакокинетику преднизона/преднизолона.

Дигоксин. При применении эторикоксиба в дозе 120 мг один раз в день в течение 10 дней у здоровых добровольцев не наблюдалось изменения равновесной $AUC_{0-24ч}$ дигоксина в плазме крови или влияния на его выведение почками. При этом наблюдалось увеличение C_{max} дигоксина примерно на 33 %. Такое повышение, как правило, не является существенным для большинства пациентов. Тем не менее, при одновременном применении эторикоксиба и дигоксина следует наблюдать за состоянием пациентов с высоким риском проявления токсического действия дигоксина.

Влияние эторикоксиба на препараты, метаболизирующиеся сульфотрансферазами. Эторикоксиб является ингибитором сульфотрансферазы

человека (в частности, SULT1E1) и может повышать концентрацию ЭЭ в сыворотке крови. В связи с тем, что в настоящее время получено недостаточно данных об эффектах различных сульфотрансфераз, а их клиническая значимость для применения многих лекарственных препаратов еще изучается, целесообразно с осторожностью назначать эторикоксиб одновременно с другими лекарственными препаратами, метаболизирующимися сульфотрансферазами человека (например, пероральный сальбутамол и миноксидил).

Влияние эторикоксиба на препараты, метаболизирующиеся изоферментами системы цитохромов. Основываясь на результатах исследований *in vitro,* не ожидается, что эторикоксиб будет ингибировать изоферменты цитохрома Р450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 или 3A4. В исследовании у здоровых добровольцев ежедневное применение эторикоксиба в дозе 120 мг не оказывало влияния на активность изофермента CYP3A4 печени при оценке с помощью эритромицинового дыхательного теста.

Особые указания

Влияние на ЖКТ

У пациентов, получавших эторикоксиб, наблюдались осложнения со стороны верхних отделов ЖКТ (перфорации, язвы или кровотечения), иногда с летальным исходом. Рекомендуется соблюдать осторожность при лечении пациентов с высоким риском развития осложнений со стороны ЖКТ при применении НПВП, в частности, у пожилых пациентов, одновременно применяющих другие НПВП, ацетилсалициловую кислоту или у пациентов с заболеваниями ЖКТ в анамнезе, такими как язва и желудочно-кишечное кровотечение.

Существует дополнительный риск развития нежелательных реакций со стороны ЖКТ (желудочно-кишечные язвы или другие осложнения со стороны ЖКТ) при одновременном применении эторикоксиба и ацетилсалициловой кислоты (даже в низких дозах). В долгосрочных клинических исследованиях не наблюдалось достоверных различий в отношении безопасности для ЖКТ при применении

селективных ингибиторов ЦОГ-2 в комбинации с ацетилсалициловой кислотой в сравнении с применением НПВП в комбинации с ацетилсалициловой кислотой.

Влияние на сердечно-сосудистую систему

Результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что применение лекарственных препаратов класса селективных ингибиторов ЦОГ-2 связано с повышенным риском тромбообразования (особенно инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта) по сравнению с плацебо и некоторыми НПВП. Риск развития сердечно-сосудистых осложнений при применении селективных ингибиторов ЦОГ-2 может возрастать с увеличением дозы и продолжительности лечения, поэтому следует применять эторикоксиб в течение максимально короткого периода времени и в самой низкой эффективной суточной дозе. Необходимо периодически оценивать потребность пациента в симптоматическом лечении и ответ на терапию, особенно у пациентов с ОА.

Пациентам с известными факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений (например, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, курение) эторикоксиб необходимо назначать только после тщательной предварительной оценки соотношения польза-риск.

Селективные ингибиторы ЦОГ-2 не являются заменой ацетилсалициловой кислоты при профилактике сердечно-сосудистых заболеваний из-за отсутствия антитромбоцитарного эффекта, поэтому не следует прекращать применение антиагрегантных препаратов.

Влияние на функцию почек

Почечные простагландины могут играть компенсаторную роль в поддержании почечной перфузии. Поэтому при наличии условий, отрицательно влияющих на почечную перфузию, назначение эторикоксиба может привести к уменьшению образования простагландинов и, как следствие, снижению почечного кровотока, и тем самым привести к ухудшению функции почек. Наибольший риск развития этой реакции возникает у пациентов со значительным снижением функции почек, некомпенсированной сердечной недостаточностью или циррозом печени

в анамнезе. У таких пациентов необходимо проводить мониторинг функции почек.

Задержка жидкости, отеки и артериальная гипертензия

Как и в случае применения других препаратов, ингибирующих синтез простагландинов, у пациентов, принимающих эторикоксиб, наблюдались задержка жидкости, отеки и артериальная гипертензия. Применение любых НПВП, включая эторикоксиб, может быть связано с возникновением или рецидивом хронической (застойной) сердечной недостаточности. Информация о дозозависимой реакции для эторикоксиба приведена в *разделе «Фармакологические свойства»*. Следует проявлять осторожность при назначении эторикоксиба пациентам с сердечной недостаточностью в анамнезе, дисфункцией левого желудочка, артериальной гипертензией и пациентам с уже имеющимися отеками, возникшими по любой другой причине. При появлении клинических признаков ухудшения состояния у таких пациентов следует принять соответствующие меры, включая отмену эторикоксиба.

Применение эторикоксиба, особенно в высоких дозах, может быть связано с развитием более тяжелой артериальной гипертензии, чем при применении некоторых других НПВП и селективных ингибиторов ЦОГ-2. Поэтому во время лечения эторикоксибом следует обратить особое внимание на мониторинг АД, которое должно контролироваться в течение двух недель после начала лечения и периодически в дальнейшем. При значительном повышении АД следует рассмотреть альтернативное лечение.

Влияние на функцию печени

Повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспартатаминотрансферазы (АСТ) (приблизительно в три или более раза относительно верхней границы нормы) было зарегистрировано в клинических исследованиях приблизительно у 1 % пациентов, получавших эторикоксиб в течение срока до одного года в дозах 30 мг, 60 мг и 90 мг в день.

Необходимо наблюдать за состоянием всех пациентов с симптомами и/или признаками дисфункции печени, а также пациентов с измененными

лабораторными показателями функции печени. Если возникают признаки печеночной недостаточности или показатели функции печени значительно отклоняются от нормы (в три раза выше верхней границы нормы), прием эторикоксиба должен быть прекращен.

Общие рекомендации

Если во время лечения у пациентов ухудшается любая из функций органов или систем органов, описанных выше, должны быть приняты соответствующие меры и рассмотрен вопрос об отмене эторикоксиба. При применении эторикоксиба у пожилых пациентов и у пациентов с нарушением функции почек, печени или сердца необходимо соответствующее медицинское наблюдение.

С осторожностью следует начинать лечение эторикоксибом пациентам с обезвоживанием. Перед началом терапии эторикоксибом рекомендуется провести регидратацию.

В период постмаркетингового наблюдения при применении НПВП и некоторых селективных ингибиторов ЦОГ-2 очень редко сообщалось о развитии серьезных кожных реакций. Некоторые из них, в том числе эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, были с летальным исходом. Риск развития этих реакций наиболее высок в начале курса 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 слизистой оболочки или любого другого признака гиперчувствительности.

Применение эторикоксиба может маскировать лихорадку и другие признаки воспаления.

Применение эторикоксиба, как и других препаратов, ингибирующих ЦОГ и синтез простагландинов, не рекомендуется женщинам, которые планируют беременность (см. *раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»*).

Оболочка таблетки содержит лактозу. Пациентам с такими редкими врожденными заболеваниями, как непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция, не следует принимать этот препарат.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Пациентам, у которых на фоне применения эторикоксиба отмечаются эпизоды головокружения, сонливости или слабости, следует воздержаться от управления транспортными средствами и работы с механизмами.

Форма выпуска

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

По 7 таблеток в Al/Al блистер. По 1 блистеру вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

По 10 таблеток в Al/Al блистер. По 1, 2, 3, 5, 6, 9, 10 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

По 14 таблеток в Al/Al блистер. По 1, 2, 4, 6, 7 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

Держатель РУ: Сандоз д.д., Веровшкова 57, 1000 Любляна, Словения;

Произведено: Кадила Фармасьютикалс Лимитед, 1389, Трасад Роуд, Долка – 387 810, район Ахмедабад, Гуджарат, Индия.

Претензии потребителей направлять в ЗАО «Сандоз»:

125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корп. 3;

телефон: (495) 660-75-09; факс: (495) 660-75-10.

Директор отдела регистрации
и клинических исследований
ЗАО «Сандоз»

Горожанин А.В.