

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ЭТОРИКОКСИБ-АЛИУМ

Регистрационный номер:

Торговое наименование: ЭТОРИКОКСИБ-АЛИУМ

Международное непатентованное или группировочное наименование: эторикоксиб.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

действующее вещество: эторикоксиб – 60 мг/ 90 мг/ 120 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая тип 102, кальция гидрофосфат безводный, кроскармеллоза натрия, магния стеарат;

вспомогательные вещества для оболочки:

дозировка 60 мг – готовая смесь для пленочной оболочки голубая [гипромеллоза, лактозы моногидрат, титана диоксид, макрогол (полиэтиленгликоль), алюминиевый лак на основе красителя индигокармина, алюминиевый лак на основе красителя хинолинового желтого];

дозировка 90 мг – готовая смесь для пленочной оболочки голубая [гипромеллоза, лактозы моногидрат, титана диоксид, макрогол (полиэтиленгликоль), алюминиевый лак на основе красителя бриллиантового синего, краситель оксид железа черный];

дозировка 120 мг – готовая смесь для пленочной оболочки голубая [гипромеллоза, лактозы моногидрат, титана диоксид, макрогол (полиэтиленгликоль), алюминиевый лак на основе красителя индигокармина, алюминиевый лак на основе красителя бриллиантового синего, краситель оксид железа желтый, краситель оксид железа черный].

Описание

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-голубого (при дозировке 60 мг), или голубого (при дозировке 90 мг), или синего (при дозировке 120 мг) цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противовоспалительные и противоревматические препараты; нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты; коксибы.

Код АТХ: M01AH05.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Эторикоксиб при пероральном приеме в терапевтических концентрациях является селективным ингибитором циклооксигеназы-2 (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 простаноидных медиаторов боли, воспаления и лихорадки. ЦОГ-2 участвует в процессах овуляции, имплантации и закрытия артериального протока, регуляции функции почек и центральной нервной системы (индукция лихорадки, ощущения 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.

Фармакокинетика

Абсорбция

Эторикоксиб быстро всасывается при приеме внутрь. Абсолютная биодоступность при приеме внутрь составляет около 100 %. При приеме препарата у взрослых натошак в дозе 120 мг один раз в сутки до достижения равновесного состояния максимальная концентрация ($C_{\max}$) составляет 3,6 мкг/мл. Время достижения максимальной концентрации ($T_{C_{\max}}$) в плазме крови – 1 ч после приема препаратов. Средняя геометрическая площадь под кривой ($AUC_{0-24ч}$) – 37,8 мкг*ч/мл. Фармакокинетика эторикоксиба в пределах терапевтических доз носит линейный характер. При приеме эторикоксиба в дозе 120 мг во время еды (еда с высоким содержанием жиров) не наблюдалось клинически значимого влияния на степень абсорбции. Скорость абсорбции изменялась, что приводило к снижению $C_{\max}$ на 36 % и увеличению $T_{C_{\max}}$ на 2 ч. Данные результатов не считаются клинически значимыми. В клинических исследованиях эторикоксиб применялся независимо от 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.

Метаболизм

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

Выведение

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

Выведение эторикоксиба происходит в основном путем метаболизма с последующим выведением через почки.

Равновесная концентрация достигается при ежедневном приеме 120 мг эторикоксиба через 7 суток с коэффициентом кумуляции около 2, что соответствует периоду полувыведения около 22 ч. Плазменный клиренс после внутривенного введения 25 мг составляет приблизительно 50 мл/мин.

Особые группы пациентов

Пожилые

Фармакокинетика у пожилых (старше 65 лет) сопоставима с фармакокинетикой у молодых.

Пол

Фармакокинетика эторикоксиба сходна у мужчин и женщин.

Печеночная недостаточность

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

У пациентов с нарушениями функции печени средней степени тяжести (7–9 баллов по шкале Чайлда-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 один раз в день не изучался в данной популяции.

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

Почечная недостаточность

Фармакокинетические показатели однократного применения эторикоксиба в дозе 120 мг пациентам с нарушениями функции почек средней и тяжелой степени и с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ХПН), 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 один раз в день и у подростков с массой тела более 60 кг при приеме эторикоксиба в дозе 90 мг один раз в день была аналогична фармакокинетике у взрослых при приеме эторикоксиба в дозе 90 мг один раз в день. Безопасность и эффективность эторикоксиба у детей не установлена.

Показания к применению

Лечение хронической боли в нижней части спины. Симптоматическая терапия остеоартрита (ОА), ревматоидного артрита (РА), анкилозирующего спондилита, боли и воспаления, связанных с острым подагрическим артритом.

Краткосрочная терапия умеренной острой боли после стоматологических операций.

Решение о назначении селективного ингибитора ЦОГ-2 должно быть обосновано с учетом общих рисков для каждого конкретного пациента (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата.
- Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения или активное желудочно-кишечное кровотечение.
- Полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, острого ринита, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или непереносимости других нестероидных противовоспалительных препаратов (в том числе в анамнезе).
- Беременность и лактация.

- Тяжелые нарушения функции печени (сывороточный альбумин < 25 г/л или > 10 баллов по шкале Чайлда-Пью).
- Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин).
- Детский возраст до 16 лет.
- Воспалительные заболевания кишечника.
- Хроническая сердечная недостаточность (II–IV функциональный класс по NYHA).
- Неконтролируемая артериальная гипертензия, при которой показатели артериального давления стойко превышают 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.
- Прогрессирующие заболевания почек.

С осторожностью

Следует соблюдать осторожность при применении препарата у следующих групп пациентов:

- пациенты с повышенным риском развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта вследствие приема НПВП; пожилого возраста, одновременно принимающие другие НПВП, в том числе ацетилсалициловую кислоту; или пациенты с заболеваниями желудочно-кишечного тракта в анамнезе, такими как язвенная болезнь и желудочно-кишечные кровотечения;
- пациенты, имеющие в анамнезе факторы риска сердечно-сосудистых 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 Чайлда-Пью) не следует превышать дозу 60 мг один раз в день, пациентам с нарушениями функции печени средней степени тяжести (7–9 баллов по шкале Чайлда-Пью) – 30 мг один раз в день;
- пациенты с дегидратацией;
- пациенты с нарушениями функции почек, одновременно применяющие ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), диуретики, антагонисты ангиотензина II, особенно пожилые;
- пациенты с клиренсом креатинина < 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: ацетилсалициловая кислота, клопидогрел);
- препараты, метаболизирующиеся сульфотрансферазами.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Клинических данных о применении эторикоксиба в период беременности нет. В исследованиях на животных наблюдалось токсическое действие на репродуктивную систему. Потенциальный риск у женщин в период 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 в период беременности (см. раздел «Противопоказания»). Если в период 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 (см. раздел «Противопоказания»).

Фертильность

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

Способ применения и дозы

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

Препарат ЭТОРИКОКСИБ-АЛИУМ следует применять в минимальной эффективной дозе минимально возможным коротким курсом.

С учетом указанного ниже способа применения, при необходимости приема эторикоксиба в дозе 30 мг следует применять препараты эторикоксиба соответствующей дозировки.

Остеоартрит

Рекомендуемая доза составляет 30 мг один раз в день или 60 мг один раз в день.

Ревматоидный артрит

Рекомендуемая доза составляет 60 мг один раз в день. У некоторых пациентов с

недостаточным облегчением симптомов прием увеличенной дозы 90 мг один раз в день может повысить эффективность. После стабилизации клинического состояния пациента целесообразно понизить титрованием дозу до 60 мг один раз в день. При отсутствии усиления терапевтического действия следует рассмотреть другие варианты лечения.

Анкилозирующий спондилит

Рекомендуемая доза составляет 60 мг один раз в день. У некоторых пациентов с недостаточным облегчением симптомов прием увеличенной дозы 90 мг один раз в день может повысить эффективность. После стабилизации клинического состояния пациента целесообразно понизить титрованием дозу до 60 мг один раз в день. При отсутствии усиления терапевтического действия следует рассмотреть другие варианты лечения.

Хроническая боль в нижней части спины

Рекомендуемая доза составляет 60 мг один раз в день. Продолжительность лечения не должна превышать 12 недель.

Состояния, сопровождающиеся острой болью

При состояниях, сопровождающихся острой болью, эторикоксиб следует применять только в острый симптоматический период.

Острый подагрический артрит

Рекомендуемая доза составляет 120 мг один раз в день.

Продолжительность применения препарата в дозе 120 мг составляет не более 8 дней.

Острая боль после стоматологических операций

Рекомендуемая доза составляет 90 мг один раз в день. При лечении острой боли после стоматологических операций препарат ЭТОРИКОКСИБ-АЛИУМ следует применять только в острый симптоматический период, ограниченный максимальной продолжительностью 3 дня.

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

- суточная доза при остеоартрите 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 хронической боли в нижней части спины не должна превышать 60 мг; максимальная продолжительность лечения ограничена периодом 12 недель;
- суточная доза при остром подагрическом артрите не должна превышать 120 мг; максимальная продолжительность лечения ограничена периодом 8 дней;
- суточная доза для купирования боли после стоматологических операций не должна превышать 90 мг; с ограничением максимально 3 дня.

Так как риск осложнений со стороны сердечно-сосудистой (СС) системы при применении селективных ингибиторов ЦОГ-2 может повышаться в зависимости от дозы и длительности терапии, должен применяться максимально возможный короткий курс и наименьшая эффективная суточная доза. Необходимо проведение периодической оценки потребности пациента в облегчении симптомов и его реакции на проводимую терапию (см. раздел «Особые указания»).

Особые группы пациентов

Пожилые

Коррекции дозы у пациентов пожилого возраста не требуется. Как и при применении других лекарственных препаратов, при применении препарата у пациентов пожилого возраста следует соблюдать осторожность (см. раздел «Особые указания»).

Пациенты с печеночной недостаточностью

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

Рекомендуется соблюдать осторожность 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 тяжелыми нарушениями функции печени (≥ 10 баллов по шкале Чайлда-Пью) препарат противопоказан для данной группы пациентов (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакокинетика», а также разделы «Противопоказания» и «Особые указания»).

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекции дозы у пациентов с клиренсом креатинина ≥ 30 мл/мин не требуется (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакокинетика»). Применение эторикоксиба у пациентов с клиренсом креатинина < 30 мл/мин противопоказано (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»).

Пациенты детского возраста

Эторикоксиб противопоказан для детей и подростков в возрасте до 16 лет (см. раздел «Противопоказания»).

Побочное действие

Безопасность применения эторикоксиба оценивалась в клинических исследованиях, включавших 9295 участников, в том числе 6757 пациентов с ОА, РА, хронической болью в

нижней части спины и анкилозирующим спондилитом (приблизительно 600 пациентов с ОА или РА получали лечение на протяжении одного года или дольше). В клинических исследованиях профиль нежелательных эффектов был сходным у пациентов с ОА или РА, которые принимали эторикоксиб на протяжении 1 года или дольше.

В клиническом исследовании острого подагрического артрита пациенты получали эторикоксиб в дозе 120 мг/сут в течение 8 дней. Профиль нежелательных эффектов в этом исследовании был в целом таким же, как и в объединенных исследованиях ОА, РА 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 ОА или РА получали эторикоксиб в дозе 60 мг или 90 мг в среднем в течение 18 месяцев (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакодинамика»).

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.

Следующие нежелательные реакции были зарегистрированы с большей частотой при применении препарата, чем при применении плацебо, в клинических исследованиях, включавших пациентов с ОА, РА, 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 постмаркетингового применения.

<i>Класс/система/орган</i>	<i>Нежелательное явление</i>	<i>Частота¹</i>
<i>Инфекционные паразитарные заболевания</i>	альвеолярный остит	часто
	гастроэнтерит, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящего тракта	нечасто
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	анемия (в основном в результате желудочно-кишечного кровотечения), лейкопения, тромбоцитопения	нечасто
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	реакция гиперчувствительности ^{2,4}	нечасто
	ангионевротический отек,	редко

	анафилактические/анафилактоидные реакции, включая шок ²	
<i>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</i>	отеки/задержки жидкости	часто
	снижение или усиление аппетита, увеличение массы тела	нечасто
<i>Нарушение психики</i>	тревога, депрессия, нарушения концентрации, галлюцинации ²	нечасто
	спутанность сознания, беспокойство ²	редко
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	головокружение, головная боль	часто
	нарушение вкуса, бессонница, парестезия/гипестезия, сонливость	нечасто
<i>Нарушения со стороны органов зрения</i>	нечеткость зрения, конъюнктивит	нечасто
<i>Нарушения со стороны органов слуха и лабиринтные нарушения</i>	звон в ушах, вертиго	нечасто
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	ощущение сердцебиения, аритмия ²	часто
	фибрилляция предсердий, тахикардия ² , хроническая сердечная недостаточность, неспецифические изменения на электрокардиографии (ЭКГ), стенокардия ² , инфаркт миокарда ⁵	нечасто
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	артериальная гипертензия	часто
	«приливы», нарушение мозгового кровообращения ⁵ , транзиторная ишемическая атака, гипертонический криз ² , васкулит ²	нечасто
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	бронхоспазм ²	часто
	кашель, одышка, носовое кровотечение	нечасто
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	боль в животе	очень часто
	запор, метеоризм, гастрит, изжога/	часто

	гастроэзофагеальный рефлюкс диарея, диспепсия/дискомфорт в эпигастрии, тошнота, рвота, эзофагит, язвы слизистой оболочки полости рта	
	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
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ)	часто
	гепатит ²	редко
	печеночная недостаточность ² , желтуха ²	редко ³
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	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
<i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</i>	спазмы/судороги мышц, скелетно- мышечная боль/скованность	нечасто
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	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
Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований	повышение азота мочевины крови, повышение креатинфосфокиназы, гиперкалиемия, повышение мочевой кислоты	нечасто
	снижение натрия в 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 постмаркетингового наблюдения. Частота сообщений для нее оценивается на основании наиболее высокой частоты, наблюдавшейся в клинических исследованиях, объединенных в зависимости от дозы и показания.

³ Частота категории «редко» была определена в соответствии с руководством (версия 2, сентябрь 2009 г.) для Краткой Характеристики Препарата (SmPC) на основании расчетной верхней границы 95 % доверительного интервала для 0 событий, учитывая количество пациентов, получавших эторикокиб 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 явления были зарегистрированы в связи с приемом НПВП и не могут быть исключены для эторикокиба: нефротоксичность, включая интерстициальный нефрит и нефротический синдром.

Передозировка

В клинических исследованиях прием эторикокиба в разовой дозе до 500 мг или 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 часто наблюдаемые нежелательные реакции соответствовали профилю безопасности эторикоксиба (например, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, кардиоренальные явления). 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, выводится ли эторикоксиб при перитонеальном диализе неизвестно.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Фармакодинамическое взаимодействие

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

Диуретические препараты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и антагонисты ангиотензина II. НПВП могут ослаблять эффект диуретиков и других антигипертензивных препаратов. У некоторых пациентов с нарушением функции почек (например, у пациентов с дегидратацией или у пожилых пациентов с нарушенной функцией почек) одновременное применение ингибитора АПФ или антагониста ангиотензина II и препаратов, ингибирующих циклооксигеназу, 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 антагонистами ангиотензина II.

Такую комбинацию следует назначать с осторожностью, особенно пациентам пожилого возраста. В начале комбинированного лечения, а также с определенной периодичностью в дальнейшем следует провести восполнение дефицита жидкости и рассмотреть вопрос мониторинга функции почек.

Ацетилсалициловая кислота. В исследовании с участием здоровых добровольцев эторикоксиб в дозе 120 мг в день в равновесном состоянии не влиял на антитромбоцитарную активность ацетилсалициловой кислоты (81 мг 1 раз в день).

Эторикоксиб можно применять одновременно с ацетилсалициловой кислотой в низких дозах, предназначенных для профилактики СС заболеваний. Однако одновременное назначение низких доз ацетилсалициловой кислоты и эторикоксиба может привести к увеличению частоты язвенного поражения ЖКТ и других осложнений по сравнению с приемом одного эторикоксиба. Одновременное применение эторикоксиба с ацетилсалициловой кислотой в дозах, превышающих рекомендованные для профилактики СС осложнений, а также с другими НПВП, не рекомендуется (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакодинамика», а также раздел «Особые указания»).

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 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, 90 и 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 по поводу ревматоидного артрита. Эторикоксиб в дозах 60 и 90 мг не оказывал влияния на концентрацию в плазме 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 повышалась на 28 %, а почечный клиренс метотрексата снижался на 13 %. При одновременном назначении эторикоксиба и метотрексата следует вести наблюдение на предмет возможного появления токсических эффектов метотрексата.

Пероральные контрацептивы. Прием эторикоксиба в течение 21 дня в дозе 60 мг с пероральными контрацептивами, содержащими 35 мкг этинилэстрадиола (ЭЭ) и от 0,5 до 1 мг норэтиндрона, увеличивает $AUC_{0-24ч}$ для ЭЭ на 37 %. Прием эторикоксиба в дозе 120 мг с вышеуказанными пероральными контрацептивами (одновременно или с интервалом в 12 часов) увеличивает равновесную $AUC_{0-24ч}$ для ЭЭ на 50–60 %. Это увеличение концентрации ЭЭ следует принимать во внимание при выборе соответствующего перорального контрацептива для одновременного применения с эторикоксибом. Подобный факт может приводить к увеличению частоты развития нежелательных явлений, связанных с

применением пероральных контрацептивов (например, венозных тромбозов и тромбозов у женщин из группы риска).

Заместительная гормональная терапия (ЗГТ). Назначение 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, 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 препаратом, содержащим конъюгированные эстрогены, при увеличении дозы последнего с 0,625 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/преднизолон.

Дигоксин. При применении эторикоксиба в дозе 120 мг один раз в день 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 C_{max} 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 ЭЭ 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, пероральный сальбутамол 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 *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 *in vivo* не изучались.

Кетоконазол. Кетоконазол является мощным ингибитором изофермента CYP3A4. При назначении кетоконазола здоровым добровольцам в дозе 400 мг один 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 назначение сильных ингибиторов изофермента CYP3A4 (вориконазол для приема внутрь или местно миконазол, гель для приема внутрь) и эторикоксиба вызывало небольшое увеличение экспозиции эторикоксиба, которое на основании опубликованных данных не было признано клинически значимым.

Рифампицин. Одновременное назначение 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 (см. раздел «Способ применения и дозы»), не следует, поскольку комбинированное применение рифампицина и эторикоксиба в таких дозах не изучалось.

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

Особые указания

Влияние на желудочно-кишечный тракт (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 пожилых пациентов, которые одновременно применяют другие НПВП, в т. ч. ацетилсалициловую кислоту; а также

у пациентов с такими заболеваниями ЖКТ в анамнезе, как язва или 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 (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакодинамика»).

Влияние на сердечно-сосудистую 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 увеличиваться 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 (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакодинамика», а также разделы «Противопоказания», «Способ применения и дозы» и «Побочное действие»).

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 (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакодинамика»).

Селективные ингибиторы ЦОГ-2 не являются заменой ацетилсалициловой кислоты при профилактике СС заболеваний, поскольку не оказывают влияния на тромбоциты. Поэтому не следует прекращать применение антиагрегантных препаратов (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакодинамика», а также раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Влияние на функцию почек

Почечные простагландины могут играть компенсаторную роль в поддержании почечной перфузии. При наличии условий, отрицательно влияющих на почечную перфузию, назначение препарата ЭТОРИКОКСИБ-АЛИУМ может вызывать уменьшение образования

простагландинов и снижение почечного кровотока и таким образом снизить функцию почек. Самый большой риск развития 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 эторикокиб, наблюдались задержка жидкости, отек и артериальная гипертензия. Применение всех НПВП, включая эторикокиб, может быть связано с возникновением или рецидивом хронической сердечной недостаточности. Информация о зависимости эффекта эторикокиба от дозы приведена в разделе «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакодинамика». Следует соблюдать осторожность при назначении препарата ЭТОРИКОКСИБ-АЛИУМ 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 эторикокиба.

Применение эторикокиба, 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 эторикокибом следует обратить особое внимание на контроль артериального давления (АД) (см. раздел «Противопоказания»), которое следует контролировать 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 один год приблизительно у 1 % пациентов, получивших лечение эторикокибом 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 верхнего предела нормы) применение препарата ЭТОРИКОКСИБ-АЛИУМ 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 соответствующее медицинское наблюдение.

С осторожностью следует начинать лечение эторикоксибом у пациентов с дегидратацией.

Перед началом применения эторикоксиба рекомендуется провести регидратацию.

Во время постмаркетингового 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 (см. раздел «Побочное действие»). 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 (см. раздел «Побочное действие»). 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 или другие признаки воспаления.

Следует соблюдать осторожность при одновременном назначении эторикоксиба с варфарином или другими пероральными антикоагулянтами (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

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

Препарат ЭТОРИКОКСИБ-АЛИУМ содержит лактозу. Пациенты с такими редкими врожденными заболеваниями, как непереносимость лактозы, врожденная недостаточность лактазы и нарушение всасывания глюкозы/галактозы, не должны применять данный препарат.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

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

работы с механизмами.

Форма выпуска

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

По 2, 4, 7, 10 или 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1, 2, 4 или 6 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель/организация, принимающая претензии потребителей

АО «АЛИУМ», Россия.

Московская обл., г.о. Серпухов, п. Оболенск, тер. Квартал А, д. 2.

Выпускающий контроль качества

Московская обл., г.о. Серпухов, п. Оболенск, тер. Квартал А, д. 2, стр. 1.

Телефон: +7 (495) 646-28-68

e-mail: info@binnopharmgroup.ru