ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЕТЕРІКОКС

(ETERICOX)

Склад:

діюча речовина: еторикоксиб;

1 таблетка містить 30 мг, 60 мг, 90 мг або 120 мг еторикоксибу;

допоміжні речовини: кальцію гідрофосфат, целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, магнію стеарат;

оболонка таблетки: опадрай II білий 31K28459 (титану діоксид (E171), лактози моногідрат, гіпромелоза, триацетин).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: білі круглі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з тисненням «E9OX» з одного боку і «30» або «60», або «90», або «120» з іншого боку.

Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні препарати. Коксиби. Код АТХ М01А Н05.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії.

Еторикоксиб є пероральним селективним інгібітором циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) у межах клінічного діапазону доз.

У ході клінічних фармакологічних досліджень еторикоксиб дозозалежно інгібував ЦОГ-2 без інгібування ЦОГ-1 при застосуванні у дозах до 150 мг на добу. Еторикоксиб не інгібує синтез простагландинів шлунка та не впливає на функцію тромбоцитів. Циклооксигеназа відповідає за утворення простагландинів. Ідентифіковано дві

ізоформи — ЦОГ-1 і ЦОГ-2. ЦОГ-2 є ізоформою ферменту, що індукується імпульсом прозапалення та розглядається як основний фактор, який відповідає за синтез простаноїдних медіаторів болю, запалення і гарячки. ЦОГ-2 також задіяна у процесах овуляції, імплантації та закриття артеріальної протоки, регуляції функції нирок і центральної нервової системи (індукція гарячки, відчуття болю, когнітивна функція). Також може брати участь у процесі загоєння виразок. ЦОГ-2 було ідентифіковано у тканині навколо виразки шлунка у людини, але значення для загоєння виразки не встановлено.

Ефективність.

У пацієнтів з остеоартритом еторикоксиб у дозі 60 мг 1 раз на добу значно покращує стан при болях та оцінку пацієнта щодо стану захворювання. Ці позитивні ефекти спостерігалися вже на другий день лікування і зберігалися протягом періоду до 52 тижнів. У ході досліджень із застосуванням еторикоксибу в дозі 30 мг 1 раз на добу ефективність цього лікарського засобу перевищувала плацебо протягом 12 тижнів лікування (використовувалися оцінки, що застосовувалися в інших дослідженнях). Під час дослідження підбору дози еторикоксиб у дозі 60 мг демонстрував значно більш виражене покращення, ніж в дозі 30 мг, відносно усіх 3 основних кінцевих точок після 6 тижнів лікування. Застосування дози 30 мг при остеоартриті кисті не вивчалося. У пацієнтів з ревматоїдним артритом еторикоксиб у дозі 60 мг та 90 мг 1 раз на добу значно покращував стан стосовно вираженості болю, запалення, а також рухливості. У ході досліджень з оцінки доз 60 мг та 90 мг позитивні ефекти зберігалися протягом 12-тижневого періоду лікування. Обидва дозування еторикоксибу — 60 мг 1 раз на добу та 90 мг 1 раз на добу — були більш ефективні, ніж плацебо. Доза 90 мг була ефективніша, ніж доза 60 мг, відповідно до загальної оцінки болю пацієнтів (0–100 мм візуальна аналогова шкала), із середнім покращенням –2,71 мм (95 % ДІ [довірчий інтервал]: –4,98 мм, –0,45 мм).

У пацієнтів з нападами гострого подагричного артриту еторикоксиб у дозі 120 мг 1 раз на добу протягом 8 днів полегшував біль у суглобах середнього і тяжкого ступеня та запалення порівняно з індометацином у дозі 50 мг 3 рази на добу. Зменшення вираженості болю спостерігається вже через 4 години після початку лікування. У пацієнтів із анкілозивним спондилітом еторикоксиб у дозі 90 мг 1 раз на добу забезпечує значне покращення при болю у хребті, запаленні, обмеженні рухів, а також покращує функціональну здатність. Клінічні переваги еторикоксибу спостерігалися на другий день після початку терапії і зберігалися упродовж 52-тижневого періоду лікування. У ході другого дослідження з оцінки дози 60 мг порівняно з дозою 90 мг еторикоксиб у дозі 60 мг 1 раз на добу та 90 мг 1 раз на добу продемонстрував схожу ефективність порівняно з напроксеном 1000 мг щоденно. У пацієнтів, що не демонстрували адекватної відповіді під час застосування дози 60 мг щоденно протягом 6 тижнів, підвищення дози до 90 мг щоденно покращувало оцінку інтенсивності болю у спині (0–100 мм візуальна аналогова шкала) порівняно з продовженням прийому 60 мг щоденно, із середнім покращенням –2,70 мм (95 % ДІ: –4,88 мм, –0,52 мм).

Під час клінічного дослідження післяопераційного зубного болю еторикоксиб у дозі 90 мг застосовувався 1 раз на добу до трьох днів. У підгрупі пацієнтів з помірним болем в початковому стані еторикоксиб у дозі 90 мг демонстрував знеболювальний ефект, подібний до такого в ібупрофену 600 мг (16,11 проти 16,39; P = 0,722), і перевищував ефект парацетамолу/кодеїну 600 мг / 60 мг (11,00; P < 0,001) і плацебо (6,84; P < 0,001), що визначалося за показником повного полегшення болю через 6 годин (TOPAR6). Кількість пацієнтів, які повідомляли про застосування лікарських засобів екстреного знеболення протягом 24 годин, склала 40,8 % у групі застосування еторикоксибу 90 мг, 25,5 % у групі застосування ібупрофену 600 мг кожні 6 годин і 46,7 % у групі застосування

парацетамолу/кодеїну 600 мг /60 мг кожні 6 годин порівняно з 76,2 % пацієнтів, які приймали плацебо. У цьому дослідженні початок аналгезивної дії (відчутне полегшення болю) 90 мг еторикоксибу спостерігалося вже через 28 хвилин після прийому лікарського засобу.

Безпека.

Міжнародна дослідницька програма тривалого застосування еторикоксибу і диклофенаку при артриті (MEDAL).

Програма MEDAL була проспективно розробленою програмою відносно результатів щодо безпеки з боку серцево-судинної системи, отриманих за об'єднаними даними трьох рандомізованих, подвійно сліпих, контрольованих активним лікарським засобом порівняння досліджень (дослідження MEDAL, EDGE II і EDGE).

У дослідженні MEDAL, що було направлене на визначення впливу на серцево-судинну систему, брали участь 17804 пацієнти з остеоартритом (ОА) і 5700 — із ревматоїдним артритом (РА), які застосовували еторикоксиб у дозі 60 мг (ОА) чи 90 мг (ОА і РА) або диклофенак у дозі 150 мг на добу протягом в середньому 20,3 місяця (максимально — 42,3 місяця, медіана — 21,3 місяця). У цьому дослідженні були зафіксовані тільки серйозні побічні реакції і припинення прийому лікарського засобу внаслідок виникнення будь-яких побічних реакцій.

У ході досліджень EDGE і EDGE II порівнювали шлунково-кишкову переносимість еторикоксибу і диклофенаку. У дослідженні EDGE брали участь 7111 пацієнтів з ОА, які отримували еторикоксиб у дозі 90 мг на добу (у 1,5 раза вище рекомендованої дози для лікування ОА), або диклофенак у дозі 150 мг на добу протягом в середньому 9,1 місяця (максимум — 16,6 місяця, медіана — 11,4 місяця). У дослідженні EDGE II брали участь 4086 пацієнтів з РА, які отримували лікування еторикоксибом у дозі 90 мг на добу або диклофенаком у дозі 150 мг на добу протягом в середньому 19,2 місяця (максимум — 33,1 місяця, медіана — 24 місяці).

У об'єднаній програмі MEDAL брали участь 34701 пацієнт з ОА і РА, які отримували лікування упродовж періоду в середньому 17,9 місяця (максимум — 42,3 місяця, медіана — 16,3 місяця); приблизно 12800 пацієнтів отримували лікування понад 24 місяці. У пацієнтів, зареєстрованих у цій програмі, були різні початкові чинники ризику стосовно серцево-судинної системи і шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Пацієнти з нещодавно перенесеним інфарктом міокарда, аортокоронарним шунтуванням або черезшкірною коронарною ангіопластикою упродовж 6 місяців до реєстрації в дослідженні були виключені з дослідження. У дослідженнях було дозволено застосування гастропротекторних лікарських засобів і ацетилсаліцилової кислоти у низьких дозах.

Загальна безпека.

Не було суттєвих відмінностей у частоті тромботичних серцево-судинних ускладнень при застосуванні еторикоксибу і диклофенаку. Кардіоренальні побічні реакції частіше спостерігалися при застосуванні еторикоксибу, ніж диклофенаку; цей ефект був дозозалежним (детально про результати див. нижче). Побічні реакції з боку ШКТ і печінки виникали значно частіше при застосуванні диклофенаку, ніж еторикоксибу. Частота виникнення побічних реакцій в дослідженнях EDGE і EDGE II, а також побічних реакцій, що розглядалися як серйозні або такі, що призводять до відміни лікарського засобу в дослідженні MEDAL, була вищою при застосуванні еторикоксибу, ніж диклофенаку.

Безпека відносно серцево-судинної системи.

Частота підтверджених тромботичних серцево-судинних серйозних побічних реакцій

(включаючи реакції з боку серця, цереброваскулярні реакції і реакції з боку периферичних судин) була порівнянною у еторикоксибу і диклофенаку (дані підсумовано в таблиці 1). Не було суттєвих відмінностей в показниках частоти тромботичних ускладнень при застосуванні еторикоксибу і диклофенаку в усіх проаналізованих підгрупах, включаючи пацієнтів із кардіоваскулярним ризиком. При окремому розгляді відносний ризик виникнення підтверджених серйозних тромботичних побічних реакцій з боку серцево-судинної системи при застосуванні еторикоксибу в дозі 60 мг або 90 мг і диклофенаку в дозі 150 мг був однаковим.

Таблиця 1

Показники підтверджених тромботичних ускладнень з боку серцево-судинної системи (об’єднана програма MEDAL)

Ускладнення	Еторикоксиб (N = 16819) 25836 пацієнто-років	Диклофенак (N = 16483) 24766 пацієнто-років	Порівняння між групами лікування
	Показник† (95 % ДІ)	Показник† (95 % ДІ)	Відносний ризик (95 % ДІ)
Підтверджені серйозні тромботичні побічні реакції з боку серцево-судинної системи			
За протоколом	1,24 (1,11; 1,38)	1,30 (1,17; 1,45)	0,95 (0,81; 1,11)
За наміром лікуватися	1,25 (1,14; 1,36)	1,19 (1,08; 1,30)	1,05 (0,93; 1,19)
Підтверджені ускладнення з боку серця			
За протоколом	0,71 (0,61; 0,82)	0,78 (0,68; 0,90)	0,90 (0,74; 1,10)
За наміром лікуватися	0,69 (0,61; 0,78)	0,70 (0,62; 0,79)	0,99 (0,84; 1,17)
Підтверджені цереброваскулярні ускладнення			
За протоколом	0,34 (0,28; 0,42)	0,32 (0,25; 0,40)	1,08 (0,80; 1,46)
За наміром лікуватися	0,33 (0,28; 0,39)	0,29 (0,24; 0,35)	1,12 (0,87; 1,44)
Підтверджені ускладнення з боку периферичних судин			
За протоколом	0,20 (0,15; 0,27)	0,22 (0,17; 0,29)	0,92 (0,63; 1,35)
За наміром лікуватися	0,24 (0,20; 0,30)	0,23 (0,18; 0,28)	1,08 (0,81; 1,44)

†Ускладнень на 100 пацієнто-років.

ДІ — довірчий інтервал.

N — загальна кількість пацієнтів у популяції за протоколом.

За протоколом: усі ускладнення під час досліджуваної терапії або протягом 14 днів після її припинення (за винятком пацієнтів, які прийняли < 75 % досліджуваного лікарського засобу або приймали недосліджувані нестероїдні протизапальні засоби > 10 % всього періоду).

За наміром лікуватися: всі підтверджені ускладнення до закінчення дослідження (у т. ч. у пацієнтів, які могли зазнати втручання, не пов’язаного з дослідженням, з подальшим припиненням прийому досліджуваного лікарського засобу).

Загальна кількість рандомізованих пацієнтів: 17412 у групі еторикоксибу і 17289 у групі диклофенаку.

Показник серцево-судинної смертності, як і загальної смертності, був подібним у групах

лікування еторикоксибом і диклофенаком.

Кардіоренальні ускладнення.

Приблизно 50 % пацієнтів, прийнятих у дослідження MEDAL, мали артеріальну гіпертензію в анамнезі на початковому етапі. У цьому дослідженні частота припинення лікування унаслідок виникнення побічних реакцій, пов'язаних із артеріальною гіпертензією, була статистично значно вищою у групі застосування еторикоксибу, ніж у групі диклофенаку. Частота такої побічної реакції, як застійна серцева недостатність (припинення прийому лікарського засобу і серйозні реакції), була аналогічною як при прийомі еторикоксибу 60 мг, так і при прийомі диклофенаку 150 мг, проте частота виникнення цих реакцій була вищою при прийомі еторикоксибу 90 мг порівняно з диклофенаком 150 мг (статистично значуща різниця при прийомі еторикоксибу 90 мг порівняно з 150 мг диклофенаку в групі ОА MEDAL). Частота підтверджених побічних реакцій, пов'язаних із застійною серцевою недостатністю (явища, що були серйозними і вимагали госпіталізації або невідкладної допомоги), була незначно вищою при прийомі еторикоксибу порівняно з прийомом диклофенаку 150 мг, і цей ефект залежав від дози. Частота припинення лікування унаслідок виникнення побічних реакцій, пов'язаних з набряками, була значно вищою при прийомі еторикоксибу порівняно з прийомом диклофенаку 150 мг, і цей ефект залежав від дози (статистично значуща різниця при прийомі еторикоксибу 90 мг, але не еторикоксибу 60 мг).

Кардіоренальні результати, отримані в дослідженнях EDGE і EDGE II, відповідали даним, про які повідомлялося в дослідженні MEDAL.

В окремих дослідженнях програми MEDAL абсолютна частота припинення лікування в будь-якій групі лікування еторикоксибом (60 мг або 90 мг) становила до 2,6 % при артеріальній гіпертензії, до 1,9 % при набряках і до 1,1 % при застійній серцевій недостатності, при цьому вища частота відміни лікарського засобу спостерігалася у разі прийому еторикоксибу 90 мг, ніж 60 мг.

Результати шлунково-кишкової переносимості в програмі MEDAL.

Значно менший показник відміни лікарського засобу внаслідок виникнення будь-якого клінічного ускладнення з боку ШКТ (наприклад диспепсії, абдомінального болю, виразки) спостерігався при застосуванні еторикоксибу, ніж диклофенаку, в кожному з трьох досліджень програми MEDAL. Показники відміни лікарського засобу внаслідок клінічних реакцій з боку ШКТ на 100 пацієнто-років за весь період дослідження були такими: 3,23 для еторикоксибу і 4,96 для диклофенаку в дослідженні MEDAL; 9,12 для еторикоксибу і 12,28 для диклофенаку в дослідженні EDGE; 3,71 для еторикоксибу і 4,81 для диклофенаку в дослідженні EDGE II.

Результати програми MEDAL щодо безпеки для ШКТ.

Загальні реакції з боку верхнього відділу ШКТ були визначені як перфорації, виразки і кровотечі. Підгрупа загальних реакцій з боку верхнього відділу ШКТ, які вважалися ускладненими, включала перфорації, обструкції і ускладнені кровотечі; підгрупа загальних реакцій з боку верхнього відділу ШКТ, які вважалися неускладненими, включала неускладнені кровотечі і неускладнені виразки. Значно менший показник частоти загальних реакцій з боку верхніх відділів ШКТ спостерігався при застосуванні еторикоксибу, ніж диклофенаку. Не було суттєвої різниці між еторикоксибом і диклофенаком щодо показника частоти ускладнених реакцій. Для підгрупи таких реакцій, як кровотеча у верхньому відділі ШКТ (об'єднані ускладнені і неускладнені), не було суттєвої відмінності між еторикоксибом і диклофенаком. Перевага еторикоксибу щодо впливу на верхній відділ ШКТ порівняно з диклофенаком не була

статистично значущою у пацієнтів, що одночасно застосовують аспірин в низьких дозах (приблизно 33 % пацієнтів).

Показник частоти на 100 пацієнто-років підтверджених ускладнених і неускладнених клінічних реакцій з боку верхнього відділу ШКТ (перфорації, виразки і кровотечі) становив 0,67 (95 % ДІ 0,57, 0,77) при прийомі еторикоксибу і 0,97 (95 % ДІ 0,85, 1,10) при прийомі диклофенаку, при цьому відносний ризик становив 0,69 (95 % ДІ 0,57, 0,83). Визначався показник частоти підтверджених реакцій з боку верхнього відділу ШКТ у пацієнтів літнього віку; найбільше зниження спостерігалося у пацієнтів віком ≥75 років (1,35 [95 % ДІ 0,94, 1,87] реакції на 100 пацієнтів-років при прийомі еторикоксибу порівняно з 2,78 [95 % ДІ 2,14, 3,56] при прийомі диклофенаку).

Показники частоти підтверджених клінічних реакцій з боку нижнього відділу ШКТ (перфорація тонкого або товстого кишечнику, обструкція або кровотеча) статистично не відрізнялися при застосуванні еторикоксибу і диклофенаку.

Результати програми MEDAL щодо безпеки для печінки.

Еторикоксиб був асоційований із статистично значно меншою частотою відміни лікарського засобу унаслідок виникнення побічних реакцій з боку печінки, ніж диклофенак. У об'єднаній програмі MEDAL 0,3 % пацієнтів, що застосовували еторикоксиб, і 2,7 % пацієнтів, що застосовували диклофенак, припинили застосування лікарського засобу внаслідок виникнення побічних реакцій з боку печінки. Показник на 100 пацієнто-років становив 0,22 при застосуванні еторикоксибу і 1,84 при застосуванні диклофенаку (p-значення було < 0,001 для еторикоксибу порівняно з диклофенаком). Проте в програмі MEDAL більшість побічних реакцій з боку печінки були несерйозними.

Додаткові дані з безпеки для серцево-судинної системи щодо тромботичних ускладнень. У ході клінічних досліджень, за винятком досліджень програми MEDAL, приблизно 3100 пацієнтів отримували еторикоксиб у дозах ≥ 60 мг на добу упродовж 12 тижнів і довше. Не було значущої відмінності показників підтверджених серйозних тромботичних серцево-судинних ускладнень у пацієнтів, які приймали еторикоксиб у дозі ≥ 60 мг, плацебо або інші НПЗЗ [нестероїдні протизапальні засоби] (за винятком напроксену). Проте частота таких реакцій була вищою у пацієнтів, які отримували еторикоксиб, порівняно з тими, хто отримував напроксен у дозі 500 мг 2 рази на добу. Відмінність антитромботичної активності між деякими НПЗЗ, що інгібують ЦОГ-1, і селективними інгібіторами ЦОГ-2 може бути клінічно значущою у пацієнтів групи ризику виникнення тромбоемболічних ускладнень. Селективні інгібітори ЦОГ-2 знижують утворення системного (і тому, можливо, ендотеліального) простацикліну без впливу на тромбоцитарний тромбоксан. Клінічне значення цих даних невідоме.

Додаткові дані щодо безпеки для ШКТ.

Під час двох 12-тижневих подвійно сліпих ендоскопічних досліджень кумулятивна частота виникнення гастродуоденальних виразок була значно нижчою у пацієнтів, які отримували лікування еторикоксибом у дозі 120 мг 1 раз на добу, ніж у пацієнтів, які отримували лікування напроксеном у дозі 500 мг 2 рази на добу або ібупрофеном у дозі 800 мг 3 рази на добу. Частота виникнення виразок була вищою при застосуванні еторикоксибу, ніж плацебо.

Дослідження функції нирок у пацієнтів літнього віку.

У ході рандомізованого, подвійно сліпого, плацебоконтрольованого дослідження з паралельними групами оцінювався вплив 15-денного лікування еторикоксибом (90 мг), целекоксибом (200 мг 2 рази на добу), напроксеном (500 мг 2 рази на добу) і плацебо на виведення натрію з сечею, артеріальний тиск та інші показники функції нирок у пацієнтів від 60 до 85 років, що дотримуються дієти із вмістом солі 200 мЕкв/добу. Еторикоксиб, целекоксиб і напроксен мали подібний вплив на виведення натрію з сечею при 2-тижневому лікуванні. Усі активні лікарські засоби порівняння показали підвищення відносно плацебо систолічного артеріального тиску; проте еторикоксиб асоціювався зі статистично значущим підвищенням на 14-й день порівняно з целекоксибом і напроксеном (середня зміна систолічного тиску порівняно з початковим рівнем: еторикоксиб 7,7 мм рт. ст., целекоксиб 2,4 мм рт. ст., напроксен 3,6 мм рт. ст.).

Фармакокінетика.

Абсорбція.

Еторикоксиб добре всмоктується при пероральному прийомі. Абсолютна біодоступність становить приблизно 100 %. Після прийому 120 мг 1 раз на добу до досягнення рівноважного стану максимальна концентрація у плазмі крові (середнє геометричне значення C_{max} = 3,6 мкг/мл) спостерігається приблизно через 1 годину (T_{max}) після прийому дорослими натще. Середнє геометричне значення AUC_{0-24hr} становить 37,8 мкг×год/мл. У межах клінічного дозування фармакокінетика еторикоксибу є лінійною.

При прийомі еторикоксибу у дозі 120 мг під час їди (їжа з високим вмістом жирів) не спостерігалось впливу на ступінь абсорбції еторикоксибу. Швидкість абсорбції змінювалась, що характеризувалось зниженням C_{max} на 36 % та збільшенням T_{max} на 2 години. Такі дані не розглядаються як клінічно значущі. Під час клінічних досліджень еторикоксиб застосовували незалежно від прийому їжі.

Розподіл.

Еторикоксиб приблизно на 92 % зв’язується з білками плазми крові людини з концентраціями від 0,05 до 5 мкг/мл. Об’єм розподілу при рівноважному стані (Vdss) становить приблизно 120 л у людини.

Еторикоксиб проникає через плацентарний бар’єр у щурів та кролів, а також через гематоенцефалічний бар’єр у щурів.

Метаболізм.

Еторикоксиб активно метаболізується, менше 1 % дози виділяється із сечею у вигляді незміненого лікарського засобу. Основний шлях метаболізму — це формування похідної 6'-гідроксиметилу шляхом каталізації ферментами цитохрому. CYP3A4 сприяє метаболізму еторикоксибу *in vivo*. Дослідження *in vitro* вказують на те, що CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 та CYP2C19 також можуть каталізувати основний шлях метаболізму, але їх кількісні характеристики не вивчалися *in vivo*.

У людини ідентифіковано 5 метаболітів. Основним метаболітом є 6'-карбоксилової кислоти дериват еторикоксибу, що утворюється при подальшій оксидації похідної 6'-гідроксиметилу. Ці основні метаболіти або не виявляють активності, або є слабоактивними інгібіторами ЦОГ-2. Жоден із цих метаболітів не інгібує ЦОГ-1.

Виведення.

Після разового внутрішньовенного введення здоровим добровольцям 25 мг еторикоксибу, міченого радіоізотопом, 70 % радіоактивного лікарського засобу виводиться із сечею і 20 % — з калом, головним чином у вигляді метаболітів. Менше 2 % виводиться у вигляді незміненого лікарського засобу.

Виведення еторикоксибу відбувається майже повністю шляхом метаболізму з подальшим виведенням нирками. Рівноважні концентрації еторикоксибу досягаються через 7 днів при застосуванні у дозі 120 мг 1 раз на добу з показником кумуляції приблизно 2, що відповідає періоду напіввиведення приблизно 22 години. Кліренс плазми крові після внутрішньовенного введення 25 мг лікарського засобу становить приблизно 50 мл/хв.

Окремі групи пацієнтів.

Пацієнти літнього віку. Фармакокінетика у пацієнтів літнього віку (віком від 65 років) є подібною до фармакокінетики у молодших пацієнтів.

Стать. Фармакокінетика еторикоксибу є подібною у чоловіків та жінок.

Порушення функції печінки. У пацієнтів з легким порушенням функції печінки (5-6 балів за шкалою Чайлда-П'ю) при застосуванні еторикоксибу в дозі 60 мг 1 раз на добу середній показник AUC приблизно на 16 % більший, ніж у здорових добровольців при такому ж дозуванні еторикоксибу. У пацієнтів з помірним порушенням функції печінки (7–9 балів за шкалою Чайлда-П'ю) при застосуванні еторикоксибу у дозі 60 мг через добу середній показник AUC був подібний до показника у здорових добровольців, які приймали еторикоксиб у дозі 60 мг 1 раз на добу щоденно; застосування еторикоксибу в дозі 30 мг 1 раз на добу не вивчалось у цій групі пацієнтів. Немає клінічних або фармакокінетичних даних стосовно пацієнтів з тяжким порушенням функції печінки (≥ 10 балів за шкалою Чайлда-П'ю).

Порушення функції нирок. Фармакокінетика разової дози еторикоксибу 120 мг у пацієнтів із помірними та тяжкими порушеннями функції нирок, а також у пацієнтів із захворюваннями нирок термінальної стадії, яким проводять гемодіаліз, не відрізняється значним чином від фармакокінетики у здорових добровольців. При гемодіалізі еторикоксиб майже не виводиться (кліренс діалізу — приблизно 50 мл/хв).

Діти. Фармакокінетика еторикоксибу в дітей (віком до 12 років) не вивчалась.

У ході дослідження фармакокінетики (n = 16), що проводилось за участю підлітків (віком від 12 до 17 років), фармакокінетика у пацієнтів з масою тіла 40–60 кг, яким призначали еторикоксиб у дозі 60 мг 1 раз на добу, і у пацієнтів з масою тіла більше 60 кг, яким призначали лікарський засіб у дозі 90 мг 1 раз на добу, була подібною до фармакокінетики у дорослих, які застосовували еторикоксиб у дозі 90 мг 1 раз на добу. Безпека та ефективність застосування еторикоксибу дітям не встановлені.

Клінічні характеристики.

Показання.

Для симптоматичної терапії при остеоартриті, ревматоїдному артриті, анкілозивному спондиліті, а також при болю і ознаках запалення, пов'язаних із гострим подагричним

артритом.

Для нетривалого лікування помірного післяопераційного болю, пов’язаного зі стоматологічними операціями.

Рішення про призначення селективного інгібітору ЦОГ-2 повинно ґрунтуватися на оцінці всіх індивідуальних ризиків у пацієнта.

Протипоказання.

· Гіперчутливість до діючої або будь-якої допоміжної речовини лікарського засобу;

· Активна пептична виразка або активна шлунково-кишкова кровотеча;

· Пацієнти, у яких виникав бронхоспазм, гострий риніт, назальні поліпи, ангіоневротичний набряк, кропив’янка чи інші алергічні реакції після застосування ацетилсаліцилової кислоти або НПЗЗ, включаючи інгібітори ЦОГ-2 (циклооксигексаназа-2);

· Період вагітності та годування груддю;

· Тяжкі порушення функції печінки (альбумін сироватки крові < 25 г/л або ≥ 10 балів за шкалою Чайлда-П’ю);

· Пацієнти, у яких розрахований нирковий кліренс креатиніну < 30 мл/хв;

· Діти віком до 16 років;

· Запальні захворювання кишечнику;

· Застійна серцева недостатність (функціональний клас II–IV за класифікацією NYHA [Нью-Йоркська кардіологічна асоціація]);

· Пацієнти з артеріальною гіпертензією, у яких показники артеріального тиску постійно вищі за 140/90 мм рт. ст. та недостатньо контролюються;

· Діагностована ішемічна хвороба серця, захворювання периферичних артерій та/або цереброваскулярні захворювання.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Фармакодинамічні взаємодії.

Пероральні антикоагулянти. У пацієнтів, стан яких стабілізований постійним застосуванням варфарину, прийом еторикоксибу в дозі 120 мг на добу супроводжується збільшенням приблизно на 13 % протромбінового часу міжнародного нормалізованого відношення (МНВ). Тому в пацієнтів, які застосовують пероральні антикоагулянти, слід часто перевіряти показники протромбінового часу МНВ, особливо в перші дні прийому

еторикоксибу або при зміні його дозування.

Діуретики, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) і антагоністи рецепторів ангіотензину II. Нестероїдні протизапальні засоби можуть послаблювати ефект діуретиків та інших антигіпертензивних засобів. У деяких пацієнтів з порушенням функції нирок (наприклад у пацієнтів з дегідратацією або у літніх пацієнтів з ослабленою функцією нирок) одночасне застосування інгібітору АПФ або антагоністів рецепторів ангіотензину II і лікарських засобів, що інгібують циклооксигеназу, може призводити до подальшого погіршення функції нирок, включаючи гостру ниркову недостатність, що зазвичай має оборотний характер. Слід пам'ятати про можливість таких взаємодій у пацієнтів, які застосовують еторикоксиб одночасно з інгібіторами АПФ або з антагоністами рецепторів ангіотензину II. Тому такі комбінації слід призначати з обережністю, особливо пацієнтам літнього віку. Слід провести належну гідратацію та розглянути питання про проведення моніторингу функції нирок на початку комбінованого лікування, а також з певною періодичністю і надалі.

Ацетилсаліцилова кислота. У ході дослідження за участю здорових добровольців в умовах рівноважного стану застосування еторикоксибу в дозі 120 мг 1 раз на добу не впливало на антиагрегантну активність ацетилсаліцилової кислоти (81 мг 1 раз на добу). Еторикоксиб можна призначати одночасно з ацетилсаліциловою кислотою в дозах, що застосовуються для профілактики серцево-судинних захворювань (застосування ацетилсаліцилової кислоти в низьких дозах). Однак одночасне застосування низьких доз ацетилсаліцилової кислоти й еторикоксибу може збільшувати частоту виникнення виразки ШКТ та інших ускладнень порівняно з монотерапією еторикоксибом. Не рекомендовано одночасне застосування еторикоксибу з ацетилсаліциловою кислотою, якщо її дози вищі за профілактичні, а також з іншими нестероїдними протизапальними засобами.

Циклоспорин та такролімус. Хоча взаємодія еторикоксибу з цими лікарськими засобами не вивчалась, одночасне застосування будь-якого нестероїдного протизапального засобу із циклоспорином або такролімусом може посилювати нефротоксичний вплив останніх. Слід контролювати функцію нирок при одночасному застосуванні еторикоксибу з будь-яким із цих лікарських засобів.

Фармакокінетичні взаємодії.

Вплив еторикоксибу на фармакокінетику інших лікарських засобів.

Літій. Нестероїдні протизапальні засоби послаблюють виведення літію нирками, тим самим підвищуючи рівень літію в плазмі крові. Якщо необхідно, проводять ретельний контроль рівня літію у крові та коригують дозу літію протягом одночасного застосування цих лікарських засобів, а також при припиненні застосування нестероїдних протизапальних засобів.

Метотрексат. У ході двох досліджень вивчалися ефекти еторикоксибу при застосуванні у дозах 60 мг, 90 мг або 120 мг 1 раз на добу протягом 7 днів пацієнтами, які одержували 1 раз на тиждень метотрексат у дозі від 7,5 до 20 мг при ревматоїдному артриті. Еторикоксиб у дозі 60 і 90 мг не впливав на концентрацію в плазмі крові або

нирковий кліренс метотрексату. В одному дослідженні при застосуванні еторикоксибу в дозі 120 мг не спостерігалось впливу на концентрацію в плазмі крові та нирковий кліренс метотрексату, тоді як в іншому дослідженні при застосуванні еторикоксибу в дозі 120 мг концентрація метотрексату в плазмі крові підвищувалася на 28 %, а нирковий кліренс метотрексату знижувався на 13 %. При одночасному призначенні еторикоксибу і метотрексату слід проводити відповідний моніторинг стосовно появи токсичного впливу метотрексату.

Пероральні контрацептиви. Еторикоксиб у дозі 60 мг при одночасному застосуванні з пероральними контрацептивами, що містять 35 мкг етинілестрадіолу та 0,5–1 мг норетиндрону, протягом 21 дня спричиняв підвищення показника AUC_{0-24hr} у рівноважному стані для етинілестрадіолу на 37 %. Еторикоксиб у дозі 120 мг при застосуванні з вищевказаними пероральними контрацептивами одночасно або через 12 годин підвищував у рівноважному стані значення AUC_{0-24hr} етинілестрадіолу на 50-60 %. Про таке підвищення концентрації етинілестрадіолу слід пам’ятати при виборі перорального контрацептиву з різним вмістом етинілестрадіолу, який застосовуватиметься одночасно з еторикоксибом. Підвищення експозиції етинілестрадіолу може збільшувати частоту виникнення побічних реакцій, пов’язаних із застосуванням пероральних контрацептивів (наприклад тромбоемболії вен у жінок групи ризику).

Гормонозамісна терапія (ГЗТ). Прийом 120 мг еторикоксибу з гормонозамісними лікарськими засобами, що включають кон’юговані естрогени (0,625 мг «Премарину™»), протягом 28 днів збільшує середній показник AUC_{0-24hr} у рівноважному стані некон’югованого естрону (на 41 %), еквіліну (на 76 %) і 17-β-естрадіолу (на 22 %). Вплив доз еторикоксибу, рекомендованих для тривалого застосування (30 мг, 60 мг і 90 мг), не вивчався. Порівняно зі збільшенням дозування з 0,625 мг до 1,25 мг при монотерапії лікарським засобом «Премарин™», вплив еторикоксибу в дозах 120 мг на експозицію (AUC_{0-24hr}) естрогенних компонентів «Премарин™» був меншим, ніж на половину. Клінічне значення такого підвищення невідоме, а прийом високих доз лікарського засобу «Премарин™» одночасно з еторикоксибом не вивчався. Слід брати до уваги таке збільшення концентрації естрогену при виборі гормонального лікарського засобу для застосування у період постменопаузи при одночасному застосуванні з еторикоксибом, оскільки зростання експозиції естрогену підвищує ризик виникнення побічних реакцій при замісній гормонотерапії.

Преднізон/преднізолон. У дослідженнях взаємодії еторикоксиб не виявляв клінічно значущого впливу на фармакокінетику преднізону/преднізолону.

Дигоксин. При застосуванні еторикоксибу в дозі 120 мг 1 раз на добу протягом 10 днів здоровим добровольцям не спостерігався вплив на показник AUC_{0-24hr} у рівноважному стані та на виведення дигоксину нирками. Спостерігалося збільшення показника C_{max} дигоксину (приблизно на 33 %). Таке підвищення, як правило, не є суттєвим у більшості пацієнтів. Однак слід спостерігати за станом пацієнтів з високим ризиком токсичної дії дигоксину при одночасному призначенні еторикоксибу і дигоксину.

Вплив еторикоксибу на лікарські засоби, що метаболізуються сульфотрансферазами. Еторикоксиб є інгібітором активності людської сульфотрансферази, зокрема SULT1E1, а також

може підвищувати концентрацію етинілестрадіолу в сироватці крові. Оскільки на сьогодні даних про вплив численних сульфотрансфераз недостатньо, а клінічні ефекти багатьох лікарських засобів досі вивчаються, доцільно з обережністю призначати еторикоксиб одночасно з іншими лікарськими засобами, що метаболізуються головним чином людськими сульфотрансферазами (наприклад пероральний сальбутамол та міноксидил).

Вплив еторикоксибу на лікарські засоби, що метаболізуються ізоферментами CYP.
За даними досліджень *in vitro*, не очікується пригнічення цитохромів P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 або 3A4. У ході досліджень за участю здорових добровольців щоденне застосування еторикоксибу в дозі 120 мг не впливало на активність печінкового CYP3A4, що встановлено за еритроміциновим дихальним тестом.

Вплив інших лікарських засобів на фармакокінетику еторикоксибу. Основний шлях обміну еторикоксибу залежить від ферментів CYP. CYP3A4 сприяє метаболізму еторикоксибу *in vivo*. Дослідження *in vitro* вказують на те, що CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 та CYP2C19 також можуть каталізувати основний шлях обміну еторикоксибу, але їх кількісні характеристики не вивчались *in vivo*.

Кетоконазол. Кетоконазол є потужним інгібітором CYP3A4. При застосуванні здоровими добровольцями у дозах 400 мг 1 раз на добу протягом 11 днів кетоконазол не чинив клінічно значущого впливу на фармакокінетику еторикоксибу в разовій дозі 60 мг (збільшення AUC на 43 %).

Вориконазол і міконазол. Одночасне застосування перорального вориконазолу або міконазолу у вигляді орального гелю для місцевого застосування (потужні інгібітори CYP3A4) з еторикоксибом викликало невелике підвищення експозиції еторикоксибу, що, однак, не вважалося клінічно значущим згідно з опублікованими даними.

Рифампіцин. Одночасне призначення еторикоксибу і рифампіцину (потужного індуктора ферментів CYP) призводило до зниження концентрації еторикоксибу в плазмі крові на 65 %. Це може супроводжуватись повторним проявом симптомів при одночасному застосуванні з еторикоксибом. Тоді як такі дані можуть вказувати на необхідність збільшення дози, не рекомендовано застосовувати еторикоксиб у дозах, що перевищують вказані для кожного показання, оскільки не вивчалось комбіноване застосування рифампіцину й еторикоксибу в таких дозах.

Антациди. Антацидні лікарські засоби не чинять клінічно значущого впливу на фармакокінетику еторикоксибу.

Особливості застосування.

Вплив на шлунково-кишковий тракт.

Повідомлялося про ускладнення з боку верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (перфорації, виразки або кровотечі), іноді з летальним наслідком, у пацієнтів, що отримували еторикоксиб.

З обережністю слід призначати нестероїдні протизапальні засоби пацієнтам з підвищеним ризиком ускладнень з боку шлунково-кишкового тракту; пацієнтам літнього віку, пацієнтам, що

застосовують будь-який інший нестероїдний протизапальний засіб або ацетилсаліцилову кислоту одночасно, або пацієнтам зі шлунково-кишковими захворюваннями в анамнезі, а саме виразками та шлунково-кишковими кровотечами в анамнезі.

Існує додатковий ризик розвитку побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту (шлунково-кишкова виразка або інші ускладнення з боку шлунково-кишкового тракту) при одночасному застосуванні еторикоксибу й ацетилсаліцилової кислоти (навіть у низьких дозах). У ході тривалих клінічних досліджень не спостерігалося вираженої відмінності у безпеці щодо шлунково-кишкового тракту при застосуванні селективного інгібітору ЦОГ-2 з ацетилсаліциловою кислотою та нестероїдних протизапальних засобів з ацетилсаліциловою кислотою.

Вплив на серцево-судинну систему.

Клінічні дослідження вказують на те, що застосування лікарських засобів класу селективних інгібіторів ЦОГ-2 може бути пов’язано з виникненням тромботичних ускладнень (особливо інфаркту міокарда та інсульту) порівняно з плацебо та деякими нестероїдними протизапальними засобами. Оскільки ризик серцево-судинних ускладнень зростає при збільшенні дози та тривалості застосування еторикоксибу, лікарський засіб слід призначати на якомога коротший період часу та в найнижчих ефективних добових дозах. Слід періодично переглядати потребу пацієнтів у симптоматичному полегшенні болю та реакцію на лікування, особливо у пацієнтів з остеоартритом.

Пацієнтам з вираженими факторами ризику розвитку серцево-судинних ускладнень (наприклад артеріальна гіпертензія, гіперліпідемія, цукровий діабет, паління) призначати еторикоксиб слід лише після ретельної оцінки ризику розвитку ускладнення. Селективні інгібітори ЦОГ-2 не замінюють застосування ацетилсаліцилової кислоти для профілактики тромбоемболічних серцево-судинних захворювань, оскільки не чинять антиагрегантної дії. Тому не слід відміняти антиагрегантні лікарські засоби.

Вплив на нирки.

Ниркові простагландини можуть відігравати компенсаторну роль в підтримці перфузії нирок. Тому при станах, що супроводжуються погіршенням ниркової перфузії, застосування еторикоксибу може призводити до послаблення утворення простагландинів і, як наслідок, ниркового кровотоку, тим самим погіршуючи функцію нирок. Високий ризик розвитку такої реакції існує у пацієнтів з уже наявним вираженим порушенням функції нирок, некомпенсованою серцевою недостатністю або цирозом. У таких пацієнтів слід контролювати функцію нирок.

Затримка рідини, набряки та артеріальна гіпертензія.

Як і при застосуванні інших лікарських засобів, що інгібують синтез простагландинів, затримка рідини, набряки та артеріальна гіпертензія спостерігалися у пацієнтів, яким застосовували еторикоксиб. Всі нестероїдні протизапальні засоби, включаючи еторикоксиб, можуть спричиняти розвиток або рецидив застійної серцевої недостатності. Про реакцію залежно від дози див. у розділі «Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка». З обережністю лікарський засіб призначають пацієнтам із серцевою недостатністю, порушенням функції лівого шлуночка або артеріальною гіпертензією в анамнезі, а також пацієнтам з набряками, що виникли з будь-яких інших причин. При клінічних ознаках погіршення стану таких пацієнтів слід вжити відповідних заходів, включаючи відміну еторикоксибу.

Застосування еторикоксибу, особливо у високих дозах, може призводити до частішої і тяжчої артеріальної гіпертензії порівняно з деякими іншими нестероїдними протизапальними засобами та селективними інгібіторами ЦОГ-2. Тому артеріальну гіпертензію слід контролювати до початку лікування еторикоксибом, і особливу увагу слід приділити контролю за артеріальним тиском під час лікування еторикоксибом. Артеріальний тиск слід контролювати протягом 2 тижнів після початку лікування, а потім — періодично. Якщо артеріальний тиск суттєво підвищується, слід розглянути можливість альтернативного лікування.

Вплив на печінку.

Підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) та/або аспартатамінотрансферази (АСТ) (в 3 або більше рази порівняно з верхньою межею норми) спостерігалося приблизно в 1 % пацієнтів, які брали участь у клінічних дослідженнях і застосовували еторикоксиб у дозах 30 мг, 60 мг та 90 мг на добу протягом періоду до 1 року. Слід спостерігати за станом всіх пацієнтів із симптомами порушення функції печінки, а також пацієнтів з патологічними показниками функції печінки. При ознаках порушення функції печінки та при стійких патологічних змінах показників функції печінки (в 3 рази вище за верхню межу норми) еторикоксиб слід відмінити.

Загальні вказівки.

Якщо протягом лікування у пацієнта спостерігається погіршення функції будь-якої із систем органів, зазначених вище, слід вжити відповідних заходів та розглянути питання про відміну еторикоксибу. Потрібно забезпечити відповідне медичне спостереження при застосуванні еторикоксибу пацієнтам літнього віку та пацієнтам з порушенням функції нирок, печінки або серця.

З обережністю слід починати лікування еторикоксибом пацієнтів з дегідратацією. Рекомендовано провести регідратацію до початку застосування еторикоксибу. Про розвиток серйозних шкірних реакцій, у деяких випадках з летальним наслідком, у тому числі ексфоліативного дерматиту, синдрому Стівенса-Джонсона й токсичного епідермального некролізу, дуже рідко повідомлялося при застосуванні нестероїдних протизапальних засобів і деяких селективних інгібіторів ЦОГ-2 під час постмаркетингового спостереження (див. розділ «Побічні реакції»). Найвищий ризик розвитку таких реакцій у пацієнтів — на початку терапії, а початок їх проявів у більшості випадків — протягом першого місяця лікування. Серйозні реакції гіперчутливості (такі як анафілаксія і ангіоневротичний набряк) спостерігалися у пацієнтів, які застосовують еторикоксиб. Деякі селективні інгібітори ЦОГ-2 підвищують ризик виникнення шкірних реакцій у пацієнтів з алергічною реакцією до будь-якого лікарського засобу в анамнезі. Еторикоксиб слід відмінити при перших проявах висипів на шкірі, ушкоджень слизової оболонки або інших ознаках гіперчутливості.

При застосуванні еторикоксибу можуть маскуватися прояви гарячки та інші ознаки запального процесу.

З обережністю призначають одночасно еторикоксиб і варфарин або інші пероральні антикоагулянти.

Застосування еторикоксибу, як і інших лікарських засобів, що інгібують циклооксигеназу / синтез простагландинів, не рекомендовано жінкам, які планують вагітність.

Важлива інформація про допоміжні речовини.

Лікарський засіб містить лактозу. Пацієнти з рідкісною спадковою непереносимістю галактози,

недостатністю лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не повинні застосовувати цей лікарський засіб.

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг) / дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Немає клінічних даних про застосування еторикоксибу в період вагітності. Дослідження на тваринах продемонстрували репродуктивну токсичність. Потенційний ризик для вагітних невідомий. Застосування еторикоксибу протягом останнього триместру вагітності, як і інших лікарських засобів, що інгібують синтез простагландинів, може призводити до відсутності скорочень матки та передчасного закриття боталової протоки. Повідомлялось про випадки порушення функції нирок плода, що призводило до зменшення об'єму амніотичної рідини (олігогідрамніон) у вагітних жінок, які приймали нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) на двадцятому тижні вагітності або пізніше. В деяких випадках це може призводити до порушення функції нирок у новонароджених. Зазначені ефекти можуть виникати незабаром після початку лікування НПЗП; олігогідрамніон зазвичай є оборотним після припинення лікування. Застосування еторикоксибу протипоказано в період вагітності. Якщо жінка завагітніла під час лікування, еторикоксиб необхідно відмінити.

Період годування груддю.

Невідомо, чи проникає еторикоксиб в грудне молоко. У щурів еторикоксиб виводиться з молоком. Жінки, які застосовують еторикоксиб, не повинні годувати груддю.

Фертильність.

Застосування еторикоксибу, як і інших лікарських засобів, що інгібують ЦОГ-2, не рекомендовано жінкам, які планують вагітність.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Пацієнти, у яких під час застосування еторикоксибу виникає запаморочення, вертиго або сонливість, не повинні керувати автотранспортом та працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Лікарський засіб застосовують перорально. Етерікокс можна приймати незалежно від вживання їжі. Початок ефекту настає швидше при прийомі перед їдою. Це потрібно враховувати при необхідності швидкого послаблення симптомів. Оскільки ризик виникнення порушень з боку серцево-судинної системи при застосуванні еторикоксибу зростає при підвищенні дози і тривалості впливу, слід проводити найкоротші курси

лікування при застосуванні найменших ефективних добових доз. Треба періодично переоцінювати потребу у полегшенні симптомів і відповідь на лікування, особливо у пацієнтів з остеоартритом.

Остеоартрит.

Рекомендована доза Етерікокс становить 30 мг 1 раз на добу. У деяких пацієнтів при недостатньому послабленні симптомів збільшення дози до 60 мг 1 раз на добу може підвищити ефективність. За відсутності поліпшення ефекту слід розглянути питання про інші можливі методи лікування.

Ревматоїдний артрит.

Рекомендована доза Етерікокс становить 60 мг 1 раз на добу. У деяких пацієнтів при недостатньому послабленні симптомів збільшення дози до 90 мг 1 раз на добу може покращувати терапевтичний ефект. При досягненні клінічної стабілізації пацієнта доцільно знизити дозу до 60 мг 1 раз на добу. За відсутності поліпшення ефекту слід розглянути питання про інші можливі методи лікування.

Анкілозивний спондиліт.

Рекомендована доза Етерікокс становить 60 мг 1 раз на добу. У деяких пацієнтів при недостатньому послабленні симптомів збільшення дози до 90 мг 1 раз на добу може покращувати терапевтичний ефект. При досягненні клінічної стабілізації пацієнта доцільно знизити дозу до 60 мг 1 раз на добу. За відсутності поліпшення ефекту слід розглянути питання про інші можливі методи лікування.

Гострий біль.

У разі появи гострого болю Етерікокс застосовують лише у гострий симптоматичний період.

Гострий подагричний артрит.

Рекомендована доза Етерікокс становить 120 мг 1 раз на добу. Під час клінічних досліджень гострого подагричного артриту еторикоксиб застосовували впродовж 8 днів.

Післяопераційний біль, пов'язаний зі стоматологічним оперативним втручанням. Рекомендована доза — 90 мг на 1 раз на добу протягом максимум 3 днів. Для деяких пацієнтів може бути необхідним додаткове післяопераційне знеболювання. Дози, що перевищують рекомендовані для кожного показання, не мають додаткової ефективності або не вивчалися.

Тому:

· доза при остеоартриті не повинна перевищувати 60 мг на добу;

· доза при ревматоїдному артриті та анкілозивному спондиліті не повинна перевищувати 90 мг на добу;

· доза при гострій подагрі не повинна перевищувати 120 мг на добу впродовж максимального періоду лікування 8 днів;

· доза при гострому болю після стоматологічного оперативного втручання не повинна перевищувати 90 мг на добу впродовж максимального 3-денного періоду.

Пацієнти літнього віку.

Немає необхідності в корекції дозування для пацієнтів літнього віку. Як і у разі застосування інших лікарських засобів, Етерікокс слід призначати з обережністю пацієнтам літнього віку.

Порушення функції печінки.

Незалежно від показання пацієнтам з порушенням функції печінки легкого ступеня (5-6 балів за шкалою Чайлда-П'ю) не слід перевищувати дозу 60 мг 1 раз на добу. Пацієнтам з порушенням функції печінки помірного ступеня тяжкості (7–9 балів за шкалою Чайлда-П'ю) незалежно від показання не слід перевищувати дозу 30 мг 1 раз на добу.

Клінічний досвід застосування обмежений, особливо щодо пацієнтів з порушенням функції печінки помірного ступеня, тому лікарський засіб слід призначати з обережністю. Відсутній клінічний досвід застосування пацієнтам з тяжким порушенням функції печінки (≥ 10 балів за шкалою Чайлда-П'ю); тому лікарський засіб протипоказаний таким пацієнтам.

Порушення функції нирок.

Коригування дози не потрібне пацієнтам із кліренсом креатиніну ≥ 30 мл/хв. Застосування еторикоксибу пацієнтам із кліренсом креатиніну < 30 мл/хв протипоказано.

Діти.

Еторикоксиб протипоказаний дітям віком до 16 років.

Передозування.

У ході клінічних досліджень застосування разової дози еторикоксибу до 500 мг або багаторазовий прийом до 150 мг на добу протягом 21 дня не спричиняли істотних токсичних ефектів. Повідомлялося про гостре передозування еторикоксибу, хоча в більшості випадків про побічні реакції не повідомлялось.

Симптоми. Побічні реакції, що спостерігались найчастіше, відповідали профілю безпеки еторикоксибу (такі як реакції з боку шлунково-кишкового тракту, з боку серця та нирок). *Лікування.* У разі передозування доцільно вжити звичайних підтримувальних заходів, наприклад видалення неабсорбованого лікарського засобу зі шлунково-кишкового тракту,

ведення клінічного спостереження, у разі необхідності — проведення підтримувального лікування. Еторикоксиб не виводиться при гемодіалізі; невідомо, чи виводиться лікарський засіб при проведенні перитонеального діалізу.

Побічні реакції.

Безпека застосування еторикоксибу оцінювалась у ході клінічних досліджень за участю 9295 пацієнтів, включаючи 6757 пацієнтів з остеоартритом, ревматоїдним артритом, хронічним болем у нижній частині спини або анкілозивним спондилітом (приблизно 600 пацієнтів з остеоартритом або ревматоїдним артритом одержували лікування протягом 1 року або довше).

Під час клінічних досліджень профіль небажаних явищ був однаковим у пацієнтів з остеоартритом або ревматоїдним артритом, які застосовували еторикоксиб протягом 1 року або довше.

У ході клінічного дослідження за участю пацієнтів із гострим подагричним артритом еторикоксиб призначали в дозі 120 мг 1 раз на добу протягом 8 днів. Профіль небажаних явищ у цьому дослідженні був у цілому таким самим, як у дослідженнях за участю пацієнтів з остеоартритом, ревматоїдним артритом та хронічним болем у нижній частині спини.

У програмі оцінки безпеки для серцево-судинної системи за даними трьох контрольованих досліджень з активною речовиною порівняння 17412 пацієнтів з остеоартритом або ревматоїдним артритом отримували еторикоксиб (у дозах 60 мг або 90 мг) в середньому впродовж приблизно 18 місяців. Дані про безпеку та більш детальна інформація про цю програму представлені в розділі «Фармакологічні властивості». У ході клінічних досліджень за участю пацієнтів із гострим післяопераційним болем після стоматологічних, абдомінально-гінекологічних хірургічних втручань, включаючи 614 пацієнтів, які застосовували еторикоксиб (у дозах 90 мг або 120 мг), профіль небажаних явищ був у цілому таким же, як у дослідженнях за участю пацієнтів з остеоартритом, ревматоїдним артритом та хронічним болем у нижній частині спини.
Про нижчезазначені побічні реакції повідомлялось з більшою частотою при застосуванні еторикоксибу, ніж плацебо, у ході клінічних досліджень за участю пацієнтів з остеоартритом, ревматоїдним артритом, хронічним болем у нижній частині спини або анкілозивним спондилітом, які застосовували еторикоксиб у дозі 30 мг, 60 мг або 90 мг протягом 12 тижнів (дослідження за програмою MEDAL, короткострокові дослідження щодо гострого болю та постмаркетинговий досвід).

Таблиця 2

Системи органів	Побічні реакції	Категорія частоти*
Інфекції та інвазії	альвеолярний остит	часто
	гастроентерит, інфекції верхніх дихальних шляхів, інфекції сечовивідного тракту	нечасто
З боку крові і лімфатичної системи	анемія (переважно в результаті шлунково-кишкової кровотечі), лейкопенія, тромбоцитопенія	нечасто

З боку імунної системи	гіперчутливість[‡ ß]	нечасто
	ангіоневротичний набряк, анафілактичні/анафілактоїдні реакції, у тому числі шок[‡]	рідко
З боку обміну речовин, метаболізму	набряки / затримка рідини	часто
	зниження або посилення апетиту, збільшення маси тіла	нечасто
З боку психіки	тривожність, депресія, погіршення розумової діяльності, галюцинації[‡]	нечасто
	сплутаність свідомості[‡], неспокійний стан[‡]	рідко
З боку нервової системи	запаморочення, головний біль	часто
	дисгевзія, безсоння, парестезія/гіпестезія, сонливість	нечасто
З боку органів зору	нечіткість зору, кон’юнктивіт	нечасто
З боку органів слуху і вестибулярного апарату	шум у вухах, запаморочення	нечасто
З боку серця	серцебиття, аритмія[‡]	часто
	фібриляція передсердь, тахікардія[‡], застійна серцева недостатність, неспецифічні зміни на ЕКГ, стенокардія[‡], інфаркт міокарда[§]	нечасто
З боку судинної системи	гіпертензія	часто
	припливи крові, порушення мозкового кровообігу[§], транзиторна ішемічна атака, гіпертонічний криз[‡], васкуліт[‡]	нечасто
З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння	бронхоспазм[‡]	часто
	кашель, диспное, носова кровотеча	нечасто
З боку шлунково-кишкового тракту	біль у животі	дуже часто
	запор, метеоризм, гастрит, печія / кислотний рефлюкс, діарея, диспепсія / дискомфорт в ділянці епігастрія, нудота, блювання, езофагіт, виразки в ротовій порожнині	часто
	здуття живота, зміна характеру перистальтики кишечнику, сухість у роті, гастродуоденальні виразки, пептичні виразки, у тому числі перфорація і кровотеча ШКТ, синдром подразненого кишечнику, панкреатит[‡]	нечасто
З боку гепатобіліарної системи	підвищення рівня АЛТ, підвищення рівня АСТ	часто
	гепатит[‡]	рідко
	печінкова недостатність[‡], жовтяниця[‡]	рідко[†]
З боку шкіри та підшкірної клітковини	екхімоз	часто
	набряк обличчя, свербіж, висип, еритема[‡], кропив’янка[‡]	нечасто
	синдром Стівенса-Джонсона[‡], токсичний епідермальний некроліз[‡], стійка медикаментозна еритема[‡]	рідко[†]
З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини	спазми/судоми м’язів, скелетно-м’язовий біль/скутість	нечасто

З боку нирок і сечовидільної системи	протеїнурія, підвищення рівня креатиніну в сироватці крові, ниркова недостатність/дисфункція‡ (див. розділ “Особливості застосування”)	нечасто
Загальні розлади та реакції у місці введення	астенія/втома, грипоподібні симптоми	часто
	біль у грудній клітці	нечасто
Лабораторні дослідження	підвищення рівня азоту сечовини крові, підвищення рівня креатинфосфокінази, гіперкаліємія, підвищення рівня сечової кислоти	нечасто
	зниження рівня натрію в крові	рідко

* Категорія частоти визначається для кожного терміну побічного явища за частотою в базі даних клінічних досліджень: дуже часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100, < 1/10); нечасто (≥ 1/1000, < 1/100); рідко (≥ 1/10000, < 1/1000); дуже рідко (< 1/10000).

‡ Побічна реакція ідентифікована у ході постмаркетингового спостереження. Частота визначалася за максимальною частотою у клінічних дослідженнях (дані зібрані за затвердженими показаннями та дозами).

† Категорія частоти “рідко” визначалася відповідно до Guideline on summary of product characteristics (2-й перегляд, вересень 2009) на підставі розрахованої верхньої межі 95 % довірчого інтервалу для 0 явищ з урахуванням кількості учасників, які приймали лікарський засіб з діючою речовиною еторикоксиб, в аналізі даних III фази, об’єднаних за дозою і показанням (n = 15470).

ß Гіперчутливість включає поняття: алергія, медикаментозна алергія, медикаментозна гіперчутливість, гіперчутливість, гіперчутливість неуточнена, реакція гіперчутливості і неуточнена алергія.

§ За результатами аналізу тривалих, контрольованих за допомогою плацебо і еторикоксибу клінічних досліджень, селективні інгібітори ЦОГ-2 були пов’язані зі збільшенням ризику виникнення серйозних артеріальних тромботичних ускладнень, включаючи інфаркт міокарда та інсульт. З огляду на наявні дані, малоймовірно, що збільшення абсолютного ризику виникнення таких явищ перевищить 1 % на рік (нечасто).

При застосуванні НПЗЗ повідомлялося про такі серйозні побічні реакції: нефротоксичність, включаючи інтерстиціальний нефрит і нефротичний синдром, — тому не можна виключати їх виникнення при застосуванні еторикоксибу.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу до Державного експертного центру МОЗ України за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua/

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Для лікарського засобу не вимагається спеціальних умов зберігання. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 7 таблеток у блістері; по 1 або 4 блістери в пачці

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Сінтон Хіспанія, С.Л.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Вул. К/Кастелло, nº1, Сант Боі де Ллобрегат, Барселона, 08830, Іспанія