

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
16.03.2021 № 485
Регістраційне посвідчення

№ UA/18612/01/01
UA/18612/01/02
UA/18612/01/03
UA/18612/01/04

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

Еторіакс®
(Etoriax®)

Склад:

діюча речовина: etoricoxib;

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

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, кальцію гідрофосфат, натрію кроскармелоза, натрію стеарилфумарат, кремнію діоксид колоїдний безводний;

плівкова оболонка: полівініловий спирт, титану діоксид (E 171), макрогол 3000, тальк, заліза оксид жовтий (E 172) (лише у таблетках по 60 мг), заліза оксид червоний (E 172) (лише у таблетках по 90 мг або по 120 мг).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

30 мг: білі або майже білі круглі, злегка двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, зі скошеними краями;

60 мг: ледь коричнювато-жовті круглі, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, зі скошеними краями та гравіюванням «60» з одного боку;

90 мг: рожеві круглі, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, зі скошеними краями та гравіюванням «90» з одного боку;

120 мг: коричнювато-червоні круглі, злегка двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, зі скошеними краями та рисою з одного боку.

Риска не призначена для поділу таблетки.

Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Коксиби. Код АТХ M01A H05.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

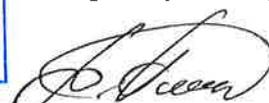
Механізм дії

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 та ЦОГ-2. ЦОГ-2 є ізоформою ферменту, що індукується імпульсом прозапалення та розглядається як основний фактор, що відповідає за синтез простаноїдних медіаторів болю, запалення та гарячки. ЦОГ-2 також задіяна у процесах овуляції, імплантації та закриття артеріальної протоки, регуляції функції нирок та центральної нервової системи (індукція гарячки, відчуття болю, когнітивна функція). Також може брати участь у процесі загоєння

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє



виразок. ЦОГ-2 було ідентифіковано у тканині навколо виразки шлунка у людини, але значення для загоєння виразки не встановлено.

Клінічна ефективність та безпека

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 препарату перевищувала плацебо протягом 12 тижнів лікування (використовували оцінки, що застосовувалися в інших дослідженнях). Під час дослідження підбору дози еторикоксиб у дозі 60 мг демонстрував значно більш виражене покращення, ніж у дозі 30 мг, відносно усіх трьох основних кінцевих точок після 6 тижнів лікування. Застосування дози 30 мг при остеоартриті кисті руки не вивчали.

У пацієнтів із 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. У ході дослідження з оцінки дози 60 мг порівняно з дозою 90 мг 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 методу загальної оцінки болю пацієнтів (зібрано за допомогою візуальної аналогової шкали від 0 до 100 мм), з середнім покращенням -2,71 мм (95 % довірчий інтервал (ДІ): -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 та важкого 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 з анкілозуючим 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, які 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 (зібрано за допомогою візуальної аналогової шкали від 0 до 100 мм) порівняно з продовженням прийому 60 мг щоденно, з 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 у 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 препаратів екстреного знеболення протягом 24 годин, становила 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 анальгезивної дії (відчутне полегшення болю) 90 мг еторикоксибу спостерігалося вже через 28 хвилин після прийому препарату.

Безпека

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

Програма MEDAL була проспективно розробленою програмою відносно результатів щодо

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє



безпеки з боку серцево-судинної системи, отриманих за об'єднаними даними трьох рандомізованих, подвійно сліпих, контрольованих активним препаратом порівняння досліджень (дослідження MEDAL, EDGE II і EDGE).

У дослідженні MEDAL, що було спрямоване на визначення впливу на серцево-судинну систему, брали участь 17804 пацієнти з остеоартритом (ОА) і 5700 – з 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 у середньому 20,3 місяця (максимально – 42,3 місяця, медіана – 21,3 місяця). У цьому дослідженні були зафіксовані тільки серйозні побічні реакції і припинення прийому препарату 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).

В 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 препаратів 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 препарату 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 у 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.

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

Таблиця 1

Ускладнення	Еторикоксиб (N=16819)	Диклофенак (N=16483)	Порівняння між групами лікування
		25836 пацієнто-років	24766 пацієнто-років
	Показник [†]	Показник [†]	

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є



	(95 % ДІ)	(95 % ДІ)	(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 препарату або приймали недосліджувані нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) >10 % усього 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 препарату). Загальна кількість рандомізованих пацієнтів: 17412 у групі еторикоксибу і 17289 у групі диклофенаку.

Показник серцево-судинної летальності, як і загальної летальності, 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 з артеріальною гіпертензією, була статистично значно вищою у групі застосування еторикоксибу, ніж у групі диклофенаку. Частота такої побічної реакції як застійна серцева недостатність (припинення прийому препарату 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 OA 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 повідомляли 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 препарату спостерігалася у разі прийому еторикоксибу 90 мг, ніж 60 мг.

Результати шлунково-кишкової переносимості у програмі MEDAL

Значно менший показник відміни препарату внаслідок виникнення будь-якого клінічного ускладнення з боку ШКТ (наприклад диспепсії, абдомінального болю, виразки) спостерігався при застосуванні еторикоксибу, ніж диклофенаку, в кожному з трьох

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє



досліджень програми MEDAL. Показники відміни препарату 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, які одночасно застосовують аспірин у 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 спостерігалось у пацієнтів віком ≥ 75 років (1,35 [95 % ДІ 0,94, 1,87] реакцій 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 кишечника, обструкція або кровотеча) статистично не відрізнялися при застосуванні еторикоксибу і диклофенаку.

Результати програми MEDAL щодо безпеки для печінки

Еторикоксиб був асоційований зі статистично значно меншою частотою відміни препарату унаслідок виникнення побічних реакцій з боку печінки, ніж диклофенак. В об'єднаній програмі MEDAL 0,3 % пацієнтів, які застосовували еторикоксиб, і 2,7 % пацієнтів, які застосовували диклофенак, припинили застосування препарату внаслідок виникнення побічних реакцій з боку печінки. Показник на 100 пацієнто-років становив 0,22 при застосуванні еторикоксибу і 1,84 при застосуванні диклофенаку (р-значення було $< 0,001$ для еторикоксибу порівняно з диклофенаком). Проте у 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 НПЗП (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 НПЗП, 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) простагліцину 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

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє



лікування еторикоксибом у дозі 120 мг 1 раз на добу, ніж у пацієнтів, які отримували лікування напроксомом 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 плацебо-контрольованого дослідження з паралельними групами оцінювався вплив 15-денного лікування еторикоксибом (90 мг), целекоксибом (200 мг 2 рази на добу), напроксомом (500 мг 2 рази на добу) і плацебо на виведення натрію із сечею, артеріальний тиск та інші показники функції нирок у пацієнтів від 60 до 85 років, які дотримуються дієти із вмістом солі 200 мЕкв/добу. Еторикоксиб, целекоксиб і напроксен мали подібний вплив на виведення натрію з сечею при двотижневому лікуванні. Усі активні препарати порівняння показали підвищення відносно плацебо систолічного артеріального тиску; проте еторикоксиб асоціювався зі статистично значущим підвищенням на 14-й день порівняно з целекоксибом і напроксомом (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 препарату у дозі 120 мг під час їди (їжа з високим вмістом жирів) не спостерігалось впливу на ступінь абсорбції еторикоксибу. Швидкість абсорбції змінювалася, що характеризувалося 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 (V_{dss}) 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 препарату. 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 проявляють 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 радіоізоотопом, 70 % радіоактивного препарату виводиться із сечею і 20 % – з калом, головним чином у вигляді метаболітів. Менше 2 % виводиться у вигляді незміненого препарату.

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 препарату 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 легкими порушеннями 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 препарату. У пацієнтів з помірними порушеннями 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 препарат у дозі 60 мг 1 раз на добу щоденно; застосування еторикоксибу в дозі 30 мг 1 раз на добу не вивчали у цій групі пацієнтів. Немає клінічних або фармакокінетичних даних стосовно пацієнтів з тяжкими порушеннями функції печінки (≥ 10 балів за шкалою Чайлда–П'ю) (див. розділи «Показання», «Протипоказання»).

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 препарат майже не виводиться (кліренс діалізу – приблизно 50 мл/хв) (див. розділи «Показання», «Протипоказання»).

Діти. Фармакокінетику еторикоксибу в дітей (віком до 12 років) не вивчали.

У ході досліджень фармакокінетики (n=16), що проводили з 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, та у пацієнтів з масою тіла більше 60 кг, яким призначали препарат 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 (див. розділ «Показання»).

Клінічні характеристики.

Показання.

Еторіакс® призначений дорослим та дітям віком від 16 років для симптоматичної терапії остеоартриту, ревматоїдного артрити, анкілозуючого спондиліту, а також болю і ознак запалення, пов'язаних із гострим подагричним артритом.

Еторіакс® призначений дорослим та дітям віком від 16 років 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 (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Протипоказання.

- Гіперчутливість до діючої або до будь-якої допоміжної речовини;
- активна пептична виразка або активна шлунково-кишкова кровотеча;
- пацієнтам, у яких виникав бронхоспазм, гострий риніт, назальні поліпи, ангіоневротичний набряк, кропив'янка або інші алергічні реакції після застосування ацетилсаліцилової кислоти або НПЗП, включаючи інгібітори ЦОГ-2;
- період вагітності або годування груддю (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»);
- тяжкі порушення функції печінки (альбумін сироватки крові < 25 г/л або ≥ 10 балів за шкалою Чайлда–П'ю);
- розрахований нирковий кліренс креатиніну < 30 мл/хв;
- дітям віком до 16 років;
- запальні захворювання кишечника;

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє



- застійна серцева недостатність (NYHA II–IV);
- пацієнтам 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 у пацієнтів, які застосовують пероральні антикоагулянти, слід часто перевіряти показники протромбінового часу МНВ, особливо у перші дні прийому еторикоксибу або при зміні його дозування (див.розділ «Особливості застосування»).

Діуретики, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) і антагоністи рецепторів ангіотензину II. НПЗЗ можуть послаблювати ефект діуретиків та інших антигіпертензивних препаратів. У деяких пацієнтів з порушеннями функції нирок (наприклад у пацієнтів з дегідратацією або у пацієнтів літнього віку з ослабленою функцією нирок) одночасне застосування інгібітору АПФ або антагоністів рецепторів ангіотензину II і препаратів, 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 з 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, які застосовують для профілактики серцево-судинних захворювань (низькі дози ацетилсаліцилової кислоти). Однак одночасне застосування низьких доз ацетилсаліцилової кислоти та еторикоксибу може збільшувати частоту виникнення виразки ШКТ та інших ускладнень порівняно з монотерапією еторикоксибом. Не рекомендовано одночасне застосування еторикоксибу з ацетилсаліциловою кислотою, дози якої вищі за профілактичні, а також з іншими НПЗЗ.

Циклоспорин та такролімус. Хоча взаємодію еторикоксибу з цими препаратами не вивчали, одночасне застосування будь-якого НПЗЗ із циклоспорином або такролімусом може посилювати нефротоксичний вплив останніх. Слід контролювати функцію нирок при одночасному застосуванні еторикоксибу з будь-яким із цих препаратів.

Фармакокінетичні взаємодії

Вплив еторикоксибу на фармакокінетику інших препаратів.

Літій. НПЗЗ послаблюють виведення літію нирками, тим самим підвищуючи рівень літію у плазмі крові. Якщо необхідно, слід проводити ретельний контроль рівня літію у крові та коригувати дозу літію протягом одночасного застосування цих препаратів, а також при припиненні застосування НПЗЗ.

Метотрексат. У ході двох досліджень вивчали ефекти еторикоксибу при застосуванні у дозах 60, 90 або 120 мг 1 раз на добу протягом 7 днів пацієнтами, які застосовували 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 у плазмі крові або нирковий кліренс метотрексату. В одному дослідженні при застосуванні еторикоксибу в дозі 120 мг не спостерігалось впливу на концентрацію у плазмі крові та нирковий кліренс метотрексату, тоді як в іншому дослідженні при застосуванні еторикоксибу в дозі 120 мг концентрація метотрексату у плазмі крові підвищувалася на 28 %, а нирковий кліренс метотрексату знижувався на 13 %.

При одночасному призначенні еторикоксибу та 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 призводив до 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 контрацептива 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 препаратами, що включають кон'юговані естрогени (0,625 мг Премарину™), протягом 28 днів збільшує середній показник AUC_{0-24hr} у рівноважному стані некон'югованого естрогену (на 41 %), еквіліну (на 76 %) і 17- β -естрадіолу (на 22 %). Вплив доз еторикоксибу, рекомендованих для тривалого застосування (30, 60 і 90 мг), не вивчали. Порівняно зі збільшенням дозування з 0,625 до 1,25 мг при монотерапії лікарським засобом Премарин™, вплив еторикоксибу в дозах 120 мг на експозицію (AUC_{0-24hr}) естрогенних компонентів Премарину™ був меншим, ніж на половину. Клінічне значення такого підвищення невідоме, а прийом високих доз лікарського засобу Премарин™ одночасно з еторикоксибом не вивчали. Слід брати до уваги таке збільшення концентрації естрогену при виборі гормонального препарату 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. Спостерігалось збільшення показника C_{max} дигоксину (приблизно на 33 %). Таке підвищення, як правило, не суттєве у більшості пацієнтів. Однак слід спостерігати за станом пацієнтів з високим ризиком токсичної дії дигоксину при одночасному призначенні еторикоксибу та дигоксину.

Вплив еторикоксибу на препарати, що метаболізуються сульфотрансферазами

Еторикоксиб є інгібітором активності сульфотрансферази людини, зокрема SULT1E1, а також може підвищувати концентрацію етинілестрадіолу в сироватці крові. Оскільки на даний час даних про вплив чисельних сульфотрансфераз недостатньо, а клінічні ефекти багатьох препаратів досі вивчають, доцільно з обережністю призначати еторикоксиб одночасно з іншими препаратами, що метаболізуються головним чином сульфотрансферазами людини (наприклад пероральний сальбутамол та міноксидил).

Вплив еторикоксибу на препарати, 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 з участю здорових добровольців щоденне застосування еторикоксибу в дозі 120 мг не впливало на активність печінкового CYP3A4, що встановлено за еритроміциновим дихальним тестом.

Вплив інших препаратів 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 здоровим добровольцям у дозах 400 мг 1 раз на добу протягом 11 днів кетоконазол не чинив клінічно

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє



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 спричиняло невелике підвищення експозиції еторикоксибу, що, однак, не вважалось клінічно значущим згідно з опублікованими даними.

Рифампіцин. Одночасне призначення еторикоксибу та рифампіцину (потужного індуктора ферментів CYP) призводило до зниження концентрації еторикоксибу у плазмі крові на 65 %. Це може супроводжуватися 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 вивчали комбіноване застосування рифампіцину та еторикоксибу в таких дозах.

Антациди. Антацидні препарати не чинять клінічно значущого впливу на фармакокінетику еторикоксибу.

Особливості застосування.

Вплив на шлунково-кишковий тракт (ШКТ)

Повідомляли про ускладнення з боку верхніх відділів ШКТ (перфорації, виразки або кровотечі), іноді з летальним наслідком, у пацієнтів, які застосовували еторикоксиб.

З обережністю слід призначати НПЗЗ пацієнтам з підвищеним ризиком ускладнень з боку ШКТ; пацієнтам літнього віку, пацієнтам, які 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 ШКТ (шлунково-кишкова виразка або інші ускладнення з боку шлунково-кишкового тракту) при одночасному застосуванні еторикоксибу та ацетилсаліцилової кислоти (навіть у низьких дозах). У ході тривалих клінічних досліджень не спостерігалось вираженої відмінності у безпеці щодо ШКТ при застосуванні селективного інгібітору ЦОГ-2 + ацетилсаліцилова кислота та НПЗЗ + ацетилсаліцилова кислота.

Вплив на серцево-судинну систему

Клінічні дослідження вказують на те, що застосування лікарських засобів класу селективних інгібіторів ЦОГ-2 може бути пов'язано з ризиком виникнення тромботичних ускладнень (особливо інфаркту міокарда та інсульту) порівняно з плацебо та деякими НПЗЗ. Оскільки ризик серцево-судинних ускладнень зростає при збільшенні дози та тривалості застосування еторикоксибу, препарат 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 препарати.

Вплив на нирки

Ниркові простагландини можуть відігравати компенсаторну роль у підтримці перфузії нирок. Тому при станах, що супроводжуються погіршенням перфузії нирок, 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 препаратів, що інгібують синтез простагландинів, затримка рідини, набряки та артеріальна гіпертензія спостерігалися у пацієнтів, яким застосовували еторикоксиб. Усі НПЗЗ, включаючи еторикоксиб, можуть призводити до розвитку або рецидиву застійної серцевої недостатності. Інформацію про реакцію залежно від дози див. у розділі «Фармакодинаміка». З обережністю препарат призначати 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.

Еторикоксиб, особливо у високих дозах, може призводити до частішої та тяжчої артеріальної гіпертензії порівняно з деякими іншими НПЗЗ та селективними інгібіторами ЦОГ-2. Тому артеріальну гіпертензію слід контролювати до початку лікування еторикоксибом та особливу увагу слід приділити контролю за артеріальним тиском під час лікування еторикоксибом. Артеріальний тиск слід контролювати протягом двох 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) (приблизно в 3 або більше разів порівняно з верхньою межею норми) спостерігалося приблизно в 1 % пацієнтів, які брали участь у клінічних дослідженнях та застосовували еторикоксиб у дозах 30, 60 та 90 мг на добу протягом періоду до 1 року.

Слід спостерігати за станом усіх 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 застереження

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. Слід забезпечити відповідний медичний нагляд при застосуванні еторикоксибу пацієнтам літнього віку та пацієнтам з порушенням функції нирок, печінки або серця.

З обережністю слід розпочинати лікування еторикоксибом пацієнтів з дегідратацією. Рекомендовано провести регідратацію до початку застосування еторикоксибу.

Під час постмаркетингового спостереження дуже рідко повідомляли про розвиток серйозних шкірних реакцій, у деяких випадках з летальним наслідком, у тому числі ексфоліативного дерматиту, синдрому Стівенса–Джонсона і токсичного епідермального некролізу при застосуванні НПЗЗ і деяких селективних інгібіторів ЦОГ-2 (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 (див. розділ «Побічні реакції»). Деякі селективні інгібітори ЦОГ-2 підвищують ризик виникнення шкірних реакцій у пацієнтів з алергічною реакцією до будь-якого препарату 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 призначати одночасно еторикоксиб та варфарин або інші пероральні антикоагулянти (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Застосування еторикоксибу, як і інших препаратів, що інгібують циклооксигеназу/синтез простагландинів, не рекомендовано жінкам, які планують вагітність (див. розділи

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

«Фармакодинаміка» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Немає клінічних даних про застосування еторикоксибу у період вагітності. Дослідження на тваринах продемонстрували репродуктивну токсичність. Потенційний ризик для вагітних невідомий. Застосування еторикоксибу протягом останнього триместру вагітності, як і інших препаратів, що інгібують синтез простагландинів, може призводити до відсутності скорочень матки та передчасного закриття боталової протоки. Застосування еторикоксибу протипоказано у період вагітності (див. розділ «Протипоказання»). Якщо жінка завагітніла під час лікування, еторикоксиб необхідно відмінити.

Період годування груддю

Невідомо, чи проникає еторикоксиб у грудне молоко. У щурів еторикоксиб проникає у молоко. Жінки, які застосовують еторикоксиб, не повинні годувати груддю (див. розділ «Протипоказання»).

Фертильність

Застосування еторикоксибу, як і інших препаратів, 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.

Спосіб застосування

Еторіакс®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою застосовувати перорально незалежно від прийому їжі. Початок ефекту препарату 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 експозиції, слід проводити найкоротші курси лікування при застосуванні найменших ефективних добових доз. Слід періодично повторно оцінювати потребу у полегшенні симптомів і відповідь на лікування, особливо у пацієнтів з остеоартритом (див. розділи «Фармакодинаміка», «Протипоказання», «Особливості застосування» та «Побічні ефекти»).

Остеоартрит

Рекомендована доза 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. У разі відсутності поліпшення ефекту слід розглянути питання про інші можливі методи лікування.

Ревматоїдний артрит

Рекомендована доза 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 зменшити дозу до 60 мг 1 раз на добу. При відсутності поліпшення ефекту слід розглянути питання про інші можливі методи лікування.

Анкілозуючий спондиліт

Рекомендована доза 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 зменшити дозу до 60 мг 1 раз на добу. При відсутності поліпшення ефекту слід розглянути питання про інші можливі методи лікування.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє



Гострий біль

У разі появи гострого болю еторикоксиб можна застосовувати лише у гострий симптоматичний період.

Гострий подагричний артрит

Рекомендована доза 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 їх не вивчали. Тому:

- доза при остеоартриті не повинна перевищувати 60 мг на добу;
- доза при ревматоїдному артриті та анкілозуючому 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 триденного періоду.

Пацієнти літнього віку

Немає необхідності в корекції дозування для пацієнтів літнього віку. Як і у разі застосування інших препаратів, препарат слід призначати з обережністю пацієнтам літнього віку (див. розділ «Особливості застосування»).

Порушення функції печінки

Незалежно від показання пацієнтам з порушеннями функції печінки легкого ступеня (5–6 балів за шкалою Чайлда–П'ю) не слід перевищувати дозу 60 мг 1 раз на добу. Пацієнтам з порушеннями 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 порушеннями функції печінки помірного ступеня, тому препарат слід призначати з обережністю. Відсутній клінічний досвід застосування препарату пацієнтам з тяжкими порушеннями функції печінки (≥ 10 балів за шкалою Чайлда–П'ю); тому препарат протипоказаний таким пацієнтам (див. розділи «Фармакокінетика», «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Порушення функції нирок

Коригування дози не потрібне пацієнтам із кліренсом креатиніну ≥ 30 мл/хв (див. розділ «Фармакокінетика»). Застосування еторикоксибу пацієнтам із кліренсом креатиніну < 30 мл/хв протипоказано (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Діти.

Еторикоксиб протипоказаний дітям віком до 16 років.

Передозування.

Симптоми

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. Повідомляли про гостре передозування еторикоксибом, хоча у більшості випадків про побічні реакції не повідомляли. Побічні реакції, що спостерігалися найчастіше, відповідали профілю безпеки еторикоксибу (такі як реакції з боку ШКТ, з боку серця та нирок).

Лікування

У разі передозування доцільно вжити звичайних підтримувальних заходів, наприклад видалення неабсорбованого препарату із ШКТ, ведення клінічного спостереження, у разі необхідності – проведення підтримувального лікування.

Еторикоксиб не виводиться при гемодіалізі; невідомо, чи виводиться препарат при

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

проведенні перитонеального діалізу.

Побічні реакції.

Резюме профілю безпеки

Безпека застосування еторикоксибу оцінювалась у ході клінічних досліджень з участю 9295 пацієнтів, включаючи 6757 пацієнтів з остеоартритом, ревматоїдним артритом, хронічним болем у нижній частині спини або анкілозуючим 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 з 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 з 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 активним препаратом 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 з участю пацієнтів із гострим післяопераційним болем після стоматологічних втручань, включаючи 614 пацієнтів, які застосовували еторикоксиб (у дозах 90 мг або 120 мг), профіль небажаних явищ був у цілому подібним профілю у дослідженнях з участю пацієнтів з остеоартритом, ревматоїдним артритом та хронічним болем у нижній частині спини.

Перелік побічних реакцій у вигляді таблиці

Про нижчезазначені побічні реакції повідомляли з більшою частотою при застосуванні препарату, ніж плацебо, у ході клінічних досліджень з участю пацієнтів з остеоартритом, ревматоїдним артритом, хронічним болем у нижній частині спини або анкілозуючим спондилітом, які застосовували еторикоксиб у дозі 30 мг, 60 мг або 90 мг протягом 12 тижнів (дослідження за програмою MEDAL, короткострокові дослідження щодо гострого болу та постмаркетинговий досвід).

Таблиця 2

Клас системи органів	Побічні реакції	Частота*
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 ^{†B}	нечасто
	ангіоневротичний набряк, анафілактичні/анафілактоїдні реакції, у тому числі шок [†]	рідко
З боку метаболізму і харчування	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

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

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 судин	гіпертензія	часто
	припливи, порушення мозкового кровообігу [§] , транзиторна ішемічна атака, гіпертонічний криз [†] , васкуліт [†]	нечасто
З боку органів дихальної системи, грудної клітки і середостіння	bronхоспазм [†]	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 у ділянці епігастрія, нудота, блювання, езофагіт, виразки в ротовій порожнині	часто
	здуття живота, зміна характеру перистальтики кишечника, сухість у роті, гастродуоденальні виразки, пептичні виразки, у тому числі перфорація і кровотеча ШКТ, синдром подразненого кишечника, панкреатит [†]	нечасто
З боку гепатобіліарної системи	підвищення АЛТ, підвищення АСТ	часто
	гепатит [†]	рідко
	печінкова недостатність [†] , жовтяниця [†]	рідко [†]
З боку шкіри і 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 і 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
Порушення загального стану та порушення, пов'язані зі способом застосування	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 ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$).

[†] Побічна реакція ідентифікована у ході постмаркетингового спостереження. Частота визначалася за максимальною частотою у клінічних дослідженнях (дані зібрані за

узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

 15

затвердженими показаннями та дозами).

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

‡ 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 активного препарату порівняння клінічних досліджень, селективні інгібітори ЦОГ-2 були пов'язані зі збільшенням ризику виникнення серйозних артеріальних тромботичних подій, включаючи інфаркт міокарда та інсульт. Базуючись на наявних даних, малоймовірно, що збільшення абсолютного ризику виникнення таких явищ перевищить 1 % на рік (нечасто).

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

Звіт про підозрювані побічні реакції

Звітність про передбачувані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу продовжувати моніторинг співвідношення користь/ризик застосування лікарського засобу. Інформацію про будь-які підозрювані побічні реакції слід подавати відповідно до вимог законодавства.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Для лікарського засобу не потрібні особливі умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 7 таблеток у блістері; по 1 або по 4 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

КРКА, д.д., Ново место/KRKA, d.d., Novo mesto.
ТАД Фарма ГмбХ/TAD Pharma GmbH.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Шмар'єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія/Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.
Хайнц-Лохманн-Штрассе, 5, 27472 Куксхавен, Німеччина/Heinz-Lohmann-Strasse 5, 27472 Cuxhaven, Germany.

Дата останнього перегляду.



Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

Заявка
узгоджено
17.10.2020