

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЕТОРИКОКСИБ-ЗДОРОВ'Я

(ETORICOXIB-ZDOROVYE)

Склад:

діюча речовина: еторикоксиб;

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

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна; кальцію гідрофосфат; натрію кроскармелоза; магнію стеарат; суха суміш «Opadry white», що містить титану діоксид (E 171), гіпромелозу, триацетин (E 1518).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, білого або майже білого кольору, круглої форми, з двоопуклою поверхнею.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

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

Існують дані щодо дозозалежного інгібування еторикоксибом ЦОГ-2 без інгібування циклооксигенази-1 (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 циклооксигенази (ЦОГ) – ЦОГ-1 та ЦОГ-2. ЦОГ-2 є ізоформою ферменту, що індукується імпульсом прозапалення та розглядається як основний фактор, що відповідає за синтез протаноїдних 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 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. Відомо, що із

застосуванням еторикоксибу в дозі 30 мг 1 раз на добу ефективність цього препарату перевищувала плацебо протягом 12 тижнів лікування. Під час підбору дози еторикоксибу у дозі 60 мг демонстрував значно більш виражене покращення, ніж у дозі 30 мг, щодо всіх трьох основних кінцевих точок після 6 тижнів лікування. Застосування дози 30 мг при остеоартриті кисті не вивчалось.

У пацієнтів із ревматоїдним артритом еторикоксибу у дозі 60 мг та 90 мг 1 раз на добу значно покращував стан щодо вираженості болю, запалення, а також рухливості. Позитивні ефекти зберігалися протягом 12-тижневого періоду лікування. Є дані, що еторикоксибу у дозі 60 мг 1 раз на добу та 90 мг 1 раз на добу був більш ефективним, ніж плацебо.

У пацієнтів із нападами гострого подагричного артрити еторикоксибу 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 через 4 години після початку лікування.

У пацієнтів з анкілозуючим спондилітом еторикоксибу 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 та зберігалися упродовж 52-тижневого періоду лікування. Еторикоксибу у дозі 60 мг та 90 мг щоденно виявляв 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 порівняно з продовженням прийому 60 мг щоденно.

Відомо, що при післяопераційному зубному болю еторикоксибу, що застосовувався в дозі 90 мг 1 раз на добу до трьох днів, чинив більш виражену анальгезуючу дію, ніж плацебо. У пацієнтів із помірним болем у початковому стані еторикоксибу у дозі 90 мг виявляв знеболюючий ефект, подібний до такого в ібупрофені 600 мг, і перевищував ефект парацетамолу/кодеїну 600 мг/60 мг і плацебо, що визначалося за показником повного полегшення болю через 6 годин. Кількість пацієнтів, які застосовували препарати екстреного знеболення протягом 24 годин, становила 40,8 % для еторикоксибу 90 мг, 25,5 % - для ібупрофену 600 мг кожні 6 годин і 46,7 % - для парацетамолу/кодеїну 600 мг/60 мг кожні 6 годин порівняно з 76,2 % для плацебо. Початок анальгезуючої дії (відчутне полегшення болю) 90 мг еторикоксибу спостерігався вже через 28 хвилин після прийому препарату.

Безпека.

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. Побічні реакції з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ) і печінки виникали значно частіше при застосуванні диклофенаку, ніж еторикоксибу. Частота виникнення побічних реакцій, що розглядалися як серйозні або такі, що призводять до відміни препарату, була вищою при застосуванні еторикоксибу, ніж диклофенаку.

Результати щодо безпеки відносно серцево-судинної системи. Частота підтверджених тромботичних серцево-судинних серйозних побічних реакцій (включаючи реакції з боку серця, цереброваскулярні реакції та реакції з боку периферичних судин) була зіставною у еторикоксибу і диклофенаку. Не було суттєвих відмінностей у показниках частоти тромботичних ускладнень для еторикоксибу і диклофенаку в усіх проаналізованих підгрупах, включаючи пацієнтів із кардіоваскулярним ризиком. При окремому розгляді був однаковим

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.

Показник серцево-судинної летальності, як і загальної летальності, був подібним у групах лікування еторикоксибом і диклофенаком.

Кардіоренальні ускладнення. Частота припинення лікування унаслідок виникнення побічних реакцій, пов'язаних з артеріальною гіпертензією, була статистично вищою для еторикоксибу, ніж для 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. Частота підтверджених побічних реакцій, пов'язаних із застійною серцевою недостатністю (явища, що були серйозними і призводили до госпіталізації або візиту у відділення 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 із набряками, була значно вищою при прийомі еторикоксибу порівняно з прийомом диклофенаку 150 мг, і цей ефект залежав від дози (статистично значуща різниця для еторикоксибу 90 мг, але не для еторикоксибу 60 мг).

Результати шлунково-кишкової переносимості. 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.

Результати 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 та ускладнені кровотечі. Підгрупа загальних реакцій з боку верхнього відділу ШКТ, які вважалися неускладненими, включала неускладнені кровотечі та 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 застосовували ацетилсаліцилову кислоту (АСК) у низьких дозах (приблизно 33 % пацієнтів).

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 щодо безпеки для печінки. Еторикоксиб був асоційований зі статистично значно меншою частотою відміни препарату, ніж диклофенак, унаслідок виникнення побічних реакцій з боку печінки. Більшість побічних реакцій з боку печінки були незначними.

Додаткові дані з безпеки для серцево-судинної системи щодо тромботичних ускладнень. Не було значущої відмінності в показнику підтверджених серйозних тромботичних серцево-судинних захворювань у пацієнтів, які приймали еторикоксиб у дозі ≥ 60 мг, плацебо або інші нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), за винятком напроксену. Проте частота для таких

реакцій була вище 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) простагліцину без впливу на тромбоцитарний тромбоксан. Клінічне значення цих даних невідоме.

Додаткові дані щодо безпеки для ШКТ. Відомо, що частота виникнення гастродуоденальних виразок була значно нижчою у пацієнтів, які застосовували еторикоксиб у дозі 120 мг 1 раз на добу, ніж у пацієнтів, які застосовували напроксен у дозі 500 мг 2 рази на добу або ібупрофен 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. Еторикоксиб, целекоксиб і напроксен мали подібний вплив на виведення натрію із сечею при 2-тижневому лікуванні. Усі активні препарати порівняння показали підвищення щодо плацебо систолічного артеріального тиску, проте еторикоксиб асоціювався зі статистично значущим підвищенням на 14-й день порівняно з целекоксибом і напроксеном.

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_{0-24} становить 37,8 мкг×год/мл. У межах клінічного дозування фармакокінетика еторикоксибу лінійна.

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

Розподіл. Еторикоксиб приблизно на 92 % зв'язується з білками плазми крові людини з концентрацією від 0,05 мкг/мл до 5 мкг/мл. Об'єм розподілу при рівноважному стані (V_{dss}) становить приблизно 120 л у людини. Існують дані, що 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 вихідного 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 виявляють активності, або є слабоактивними інгібіторами ЦОГ-2. Жоден із цих метаболітів не інгібує ЦОГ-1.

Виведення. Є інформація, що після разового внутрішньовенного введення здоровим

добровольцям 25 мг еторикоксибу, міченого радіоізотопом, 70 % радіоактивного препарату виводиться із сечею і 20 % – із калом, головним чином у вигляді метаболітів. Менше 2 % виводиться у вигляді незміненого препарату.

Виведення еторикоксибу відбувається майже повністю через метаболізм із 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) подібна до фармакокінетики у молодших пацієнтів.

Стать. Фармакокінетика еторикоксибу подібна у чоловіків та жінок.

Порушення функції печінки. У пацієнтів із порушеннями функції печінки легкого ступеня (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 із порушеннями функції печінки помірного ступеня (7-9 балів за шкалою Чайлда-П'ю) при застосуванні еторикоксибу в 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 не вивчалось у цій групі пацієнтів. Немає клінічних або фармакокінетичних даних щодо пацієнтів з порушеннями функції печінки тяжкого ступеня (≥ 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 препарат майже не виводиться (кліренс діалізу – приблизно 50 мл/хв).

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

Відомо, що фармакокінетика у підлітків віком від 12 до 17 років з масою тіла 40-60 кг, яким призначали еторикоксиб у дозі 60 мг 1 раз на добу, та 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.

Клінічні характеристики.

Показання. Симптоматична терапія при остеоартриті, ревматоїдному артриті, анкілозуючому спондиліті, а також при болю та ознаках запалення, пов'язаних із гострим подагричним артритом. Нетривале лікування помірного післяопераційного болю, пов'язаного зі стоматологічними операціями. Рішення про призначення селективного інгібітора ЦОГ-2 повинно ґрунтуватися на оцінці всіх індивідуальних ризиків у пацієнта.

Протипоказання. Препарат протипоказаний:

- при гіперчутливості до діючої або до будь-якої допоміжної речовини препарату;
- при активній пептичній виразці або активній шлунково-кишковій кровотечі;
- пацієнтам, у яких виникав бронхоспазм, гострий риніт, назальні поліпи, ангіоневротичний набряк, кропив'янка або інші алергічні реакції після застосування ацетилсаліцилової кислоти (АСК) або НПЗЗ, включаючи інгібітори ЦОГ-2;
- у період вагітності та годування груддю;
- при тяжких порушеннях функції печінки (альбумін сироватки крові < 25 г/л або ≥ 10 балів за шкалою Чайлда-П'ю);
- якщо розрахований нирковий кліренс креатиніну < 30 мл/хв;
- дітям віком до 16 років;
- при запальних захворюваннях кишечника;
- при застійній серцевій недостатності (НУНА II-IV);
- пацієнтам з артеріальною гіпертензією, у яких показники артеріального тиску постійно вищі за 140/90 мм рт.ст. та недостатньо контролюються;
- при діагностованій ішемічній хворобі серця, захворюваннях периферичних артерій та/або цереброваскулярних захворюваннях.

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 в перші дні прийому еторикоксибу або при зміні його дозування.

Діуретики, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) та антагоністи рецепторів ангіотензину II. НПЗЗ можуть послабляти ефект діуретиків та інших антигіпертензивних препаратів. У деяких пацієнтів із порушеннями функції нирок (наприклад, у пацієнтів з дегідратацією або у пацієнтів літнього віку з ослабленою функцією нирок) одночасне застосування інгібітора АПФ або антагоністів рецепторів ангіотензину II і препаратів, що інгібують ЦОГ, може призводити до подальшого порушення функції нирок, включаючи можливу 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. Необхідно провести належну гідратацію та розглянути питання про проведення моніторингу функції

нирок на початку комбінованого лікування, а також з певною періодичністю і надалі.

Ацетилсаліцилова кислота. Застосування еторикоксибу у дозі 120 мг 1 раз на добу не впливало на антиагрегантну активність АСК (81 мг 1 раз на добу). Еторикоксиб можна призначати одночасно з АСК в дозах, що застосовуються для профілактики серцево-судинних захворювань (застосування АСК у низьких дозах). Однак одночасне застосування низьких доз АСК та еторикоксибу може призводити до збільшення частоти виникнення виразки ШКТ та інших ускладнень порівняно з монотерапією еторикоксибом. Не рекомендовано одночасне застосування еторикоксибу з АСК, дози якої вищі за встановлені для профілактики, а також з іншими НПЗЗ.

Циклоспорин та такролімус. Хоча взаємодія еторикоксибу з цими препаратами не вивчалась, одночасне застосування 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 в плазмі крові. Якщо необхідно, проводять ретельний контроль рівня літію у крові та коригують дозу літію протягом одночасного застосування цих препаратів, а також при припиненні застосування НПЗЗ.

Метотрексат. Еторикоксиб при ревматоїдному артриті у дозі 60 мг і 90 мг не впливав на концентрацію в плазмі крові або на нирковий кліренс метотрексату. Є суперечливі дані, що при застосуванні еторикоксибу в дозі 120 мг не спостерігалось впливу на концентрацію в плазмі крові та на нирковий кліренс метотрексату, тоді як в іншому випадку при застосуванні еторикоксибу в дозі 120 мг концентрація метотрексату в плазмі крові підвищувалася на 28 %, а нирковий кліренс метотрексату знижувався на 13 %. При одночасному застосуванні еторикоксибу та метотрексату слід проводити відповідний моніторинг щодо 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 AUC_{0-24} 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_{0-24} 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. Прийом 120 мг еторикоксибу з гормонозамісними препаратами, що включають кон'юговані естрогени, протягом 28 днів збільшує середній показник AUC_{0-24} 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 мг, 60 мг і 90 мг), не вивчався. Порівняно зі збільшенням при монотерапії кон'югованими естрогенами дозування з 0,625 мг до 1,25 мг, вплив еторикоксибу в дозах 120 мг на експозицію (AUC_{0-24}) естрогенних компонентів був меншим, ніж на половину. Клінічне значення таких підвищень

невідоме, а прийом високих доз кон'югованих естрогенів одночасно з еторикоксибом не вивчався. Слід враховувати такі збільшення концентрації естрогену при виборі гормонального препарату для застосування у період постменопаузи при одночасному застосуванні з еторикоксибом, оскільки зростання експозиції естрогену може підвищувати ризик виникнення побічних реакцій при замісній гормонотерапії.

Преднізон/преднізолон. Еторикоксиб не виявляв клінічно значущого впливу на фармакокінетику преднізону/преднізолону.

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

Вплив еторикоксибу на препарати, що метаболізуються сульфотрансферазами. Еторикоксиб є інгібітором активності людської сульфотрансферази, зокрема SULT1E1, а також може підвищувати концентрацію етинілестрадіолу в сироватці крові. Оскільки на сьогоднішні дані про вплив чисельних сульфотрансфераз недостатньо, а клінічні ефекти багатьох препаратів вивчаються, доцільно з обережністю призначати еторикоксиб одночасно з іншими препаратами, що метаболізуються головним чином людськими сульфотрансферазами (такими як 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. 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 вивчалися *in vivo*.

Кетоконазол. Кетоконазол є потужним інгібітором CYP3A4, у дозах 400 мг 1 раз на добу протягом 11 днів не мав клінічно значущого впливу на фармакокінетику еторикоксибу в одноразовій 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 застосування еторикоксибу та рифампіцину (потужного індуктора ферментів CYP) призводило до зниження концентрації еторикоксибу в плазмі крові на 65 %. Це може супроводжуватися повторним проявом симптомів. Оскільки такі дані можуть вказувати на збільшення дози, не рекомендовано застосовувати еторикоксиб у дозах, що перевищують вказані для кожного показання, тому що не вивчалось комбіноване застосування рифампіцину та еторикоксибу в таких дозах.

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

Особливості застосування.

Вплив на шлунково-кишковий тракт. Повідомлялося про ускладнення з боку верхніх відділів ШКТ (перфорації, виразки або кровотечі), іноді з летальним наслідком, у пацієнтів, які застосовували еторикоксиб.

З обережністю слід призначати лікарський засіб пацієнтам із підвищеним ризиком ускладнень з боку ШКТ, пацієнтам літнього віку, пацієнтам, які застосовують будь-який інший НПЗЗ або АСК одночасно, або пацієнтам зі шлунково-кишковими захворюваннями в анамнезі (виразками та шлунково-кишковими кровотечами).

Існує додатковий ризик розвитку побічних реакцій з боку ШКТ (шлунково-кишкова виразка або інші ускладнення з боку ШКТ) при одночасному застосуванні еторикоксибу та АСК (навіть у низьких дозах). Не спостерігалось вираженої відмінності безпеки щодо ШКТ при застосуванні селективного інгібітора ЦОГ-2 АСК та НПЗЗ АСК.

Вплив на серцево-судинну систему. Застосування 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 може зростати при збільшенні дози та тривалості застосування еторикоксибу, препарат слід призначати на якомога коротший період часу та в найнижчій ефективній добовій дозі. Слід періодично переглядати потребу у симптоматичному полегшенні болю та вираженості реакції на лікування, особливо у пацієнтів з остеоартритом.

Пацієнтам із вираженими факторами ризику розвитку серцево-судинних ускладнень (артеріальна гіпертензія, гіперліпідемія, цукровий діабет, паління) призначати еторикоксиб слід лише після ретельної оцінки ризику розвитку ускладнення.

Селективні інгібітори ЦОГ-2 не замінюють застосування АСК 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 ниркової перфузії, застосування еторикоксибу може призводити до послаблення утворення простагландинів і, як наслідок, – до ниркового кровотоку, тим самим погіршуючи функцію нирок. Високий ризик розвитку такої реакції у пацієнтів з існуючими вираженими порушеннями 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. Всі НПЗЗ, включаючи еторикоксиб, можуть призводити до розвитку або рецидиву застійної серцевої недостатності. Інформацію про реакцію залежно від дози див. у підрозділі «Фармакодинаміка».

З обережністю слід призначати препарат пацієнтам із серцевою недостатністю, порушеннями функції лівого шлуночка або артеріальною гіпертензією в анамнезі, а також пацієнтам із

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, особливо увагу потрібно 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, необхідно розглянути можливість альтернативного лікування.

Вплив на печінку. Підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) та/або аспартатамінотрансферази (АСТ) (приблизно у 3 або більше разів порівняно з верхньою межею норми (ВМН)) зафіксовано приблизно в 1 % пацієнтів, які застосовували еторикоксиб у дозах 30 мг, 60 мг та 90 мг на добу.

Слід спостерігати за станом всіх пацієнтів із симптомами порушення функції печінки, а також пацієнтів із патологічними показниками функції печінки. При ознаках порушення функції печінки та при стійких патологічних змінах показників функції печінки (у 3 рази вищих за ВМН)) еторикоксиб слід відмінити.

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

З обережністю слід починати лікування еторикоксибом пацієнтів із дегідратацією. Рекомендовано провести регідратацію до початку застосування еторикоксибу.

Про розвиток серйозних шкірних реакцій, у деяких випадках з летальним наслідком, у тому числі ексfolіативного дерматиту, синдрому Стівенса-Джонсона й токсичного епідермального некролізу, дуже рідко повідомляли при застосуванні НПЗЗ і деяких селективних інгібіторів ЦОГ-2 (див. розділ «Побічні реакції»). Найвищий ризик розвитку таких реакцій – на початку терапії, а початок їх проявів у більшості випадків – протягом першого місяця лікування. Серйозні реакції гіперчутливості (анафілаксія, ангіоневротичний набряк) спостерігалися у пацієнтів, які застосовували еторикоксиб. Деякі селективні інгібітори ЦОГ-2 можуть підвищувати ризик виникнення шкірних реакцій у пацієнтів з алергічною реакцією до будь-якого препарату в анамнезі. Еторикоксиб слід відмінити при перших проявах висипань 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 та варфарин або інші пероральні антикоагулянти.

Застосування еторикоксибу, як і інших препаратів, що інгібують ЦОГ/синтез простагландинів, не рекомендовано жінкам, які планують вагітність.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Немає клінічних даних про застосування еторикоксибу в період вагітності. Відомо, що 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. Повідомлялось про випадки порушення функції нирок плода, що призводило до зменшення об'єму амніотичної рідини (олігогідрамніон) у вагітних жінок, які приймали НПЗЗ 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 НПЗЗ; олігогідрамніон зазвичай є оборотним після припинення лікування. Застосування еторикоксибу протипоказано у період вагітності. Якщо жінка завагітніла під час лікування, еторикоксиб необхідно відмінити.

Період годування груддю. Невідомо, чи проникає еторикоксиб у грудне молоко. Відомо, що у тварин еторикоксиб виводиться з молоком. Жінки, які застосовують еторикоксиб, не повинні годувати груддю.

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. Препарат застосовують перорально. Препарат можна приймати незалежно від вживання їжі. Початок ефекту препарату настає швидше при прийомі натще. 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. Необхідно періодично переоцінювати потребу у полегшенні симптомів і відповідь на лікування, особливо у пацієнтів з остеоартритом.

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. За 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 знизити дозу до 60 мг 1 раз на добу. За відсутності поліпшення ефекту потрібно 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 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 еторикоксиб застосовують лише у гострий симптоматичний період.

Гострий подагричний артрит. Рекомендована доза становить 120 мг 1 раз на добу. Відомо, що еторикоксиб застосовували впродовж 8 днів.

Післяопераційний біль, пов'язаний зі стоматологічним оперативним втручанням. Рекомендована доза – 90 мг 1 раз на добу протягом максимум 3 днів. Для деяких пацієнтів може бути необхідним додаткове післяопераційне знеболювання.

Дози, що перевищують рекомендовані для кожного показання, або не мають додаткової ефективності, або не вивчалися. 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 3-денного періоду.

Пацієнти літнього віку. Немає необхідності в корекції дозування пацієнтам літнього віку. Як і у разі застосування інших препаратів, препарат слід призначати з обережністю пацієнтам літнього віку.

Порушення функції печінки. Незалежно від показання пацієнтам із порушеннями функції печінки легкого ступеня (5-6 балів за шкалою Чайлда-П'ю) не слід перевищувати дозу 60 мг 1 раз на добу. Пацієнтам із 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 із порушеннями функції печінки помірного ступеня, тому препарат слід призначати з обережністю. Відсутній клінічний досвід застосування препарату пацієнтам із тяжкою формою порушення функції печінки (≥ 10 балів за шкалою Чайлда-П'ю), тому препарат 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. Застосування разової дози еторикоксибу до 500 мг або багаторазовий прийом

до 150 мг на добу протягом 21 дня не викликав істотних токсичних ефектів. Повідомлялося про гостре передозування еторикоксибом, хоча у більшості випадків про побічні реакції не повідомлялося. Побічні реакції, що спостерігалися найчастіше, були зіставними з профілем безпеки еторикоксибу (реакції з боку ШКТ, серця та нирок).

У разі передозування доцільно вжити звичайних підтримуючих заходів, наприклад видалення неабсорбованого препарату зі ШКТ, ведення клінічного спостереження та у разі необхідності – проведення підтримуючого лікування.

Еторикоксиб не виводиться при гемодіалізі. Невідомо, чи виводиться препарат при проведенні перитонеального діалізу.

Побічні реакції. Безпека застосування еторикоксибу оцінювалась у пацієнтів з остеоартритом, ревматоїдним артритом, хронічним болем у нижній частині спини та анкілозуючим спондилітом.

Профіль небажаних явищ був однаковим у пацієнтів з остеоартритом або ревматоїдним артритом, які застосовували еторикоксиб протягом 1 року або довше.

Пацієнтам із гострим подагричним артритом еторикоксиб призначали в дозі 120 мг 1 раз на добу протягом 8 днів. Профіль небажаних явищ був у цілому таким самим, як у пацієнтів з остеоартритом, ревматоїдним артритом та хронічним болем у нижній частині спини.

У пацієнтів із гострим післяопераційним болем після стоматологічних, абдомінально-гінекологічних хірургічних втручань, включаючи пацієнтів, які застосовували еторикоксиб (у дозах 90 мг або 120 мг), профіль небажаних явищ був у цілому таким самим, як у пацієнтів з остеоартритом, ревматоїдним артритом та хронічним болем у нижній частині спини.

Про нижчезазначені побічні реакції повідомлялось з більшою частотою при застосуванні препарату, ніж плацебо.

Категорія частоти визначається для кожного терміну побічного явища за частотою у 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 ($< 1/10000$).

Інфекції та інвазії: часто – альвеолярний остит; нечасто – гастроентерит, інфекції верхніх дихальних шляхів, інфекції сечовивідного тракту.

З боку крові і лімфатичної системи: нечасто – анемія (переважно в результаті шлунково-кишкової кровотечі), лейкопенія, тромбоцитопенія.

З боку імунної системи: нечасто – гіперчутливість^б; рідко – ангіоневротичний набряк/анафілактичні/анафілактоїдні реакції, у тому числі шок.

Розлади метаболізму і харчування: часто – набряки/затримка рідини; нечасто – зниження або посилення апетиту, збільшення маси тіла.

Психічні порушення: нечасто – тривожність, депресія, погіршення розумової діяльності, галюцинації; рідко – сплутаність свідомості, неспокійний стан.

З боку нервової системи: часто – запаморочення, головний біль; нечасто – дисгевзія, безсоння,

парестезія/гіпестезія, сонливість.

З боку органів зору: нечасто – нечіткість зору, кон'юнктивіт.

З боку органів слуху і вестибулярного апарату: нечасто – шум у вухах, запаморочення.

З боку серця: часто – відчуття серцебиття, аритмія; нечасто – фібриляція передсердь, тахікардія, застійна серцева недостатність, неспецифічні зміни на ЕКГ, стенокардія, інфаркт міокарда[§].

З боку судинної системи: часто – артеріальна гіпертензія; нечасто – припливи крові, порушення мозкового кровообігу[§], транзиторна ішемічна атака, гіпертонічний криз, васкуліт.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки і середостіння: часто – бронхоспазм; нечасто – кашель, диспное, носова кровотеча.

З боку шлунково-кишкового тракту: дуже часто – біль у животі; часто – запор, метеоризм, гастрит, печія/кислотний рефлюкс, діарея, диспепсія/дискомфорт у ділянці епігастрії, нудота, блювання, езофагіт, виразки у ротовій порожнині; нечасто – здуття живота, зміна характеру перистальтики кишечника, сухість у роті, гастродуоденальні виразки, пептичні виразки, у тому числі перфорація і кровотеча ШКТ, синдром подразненого кишечника, панкреатит.

З боку гепатобіліарної системи: часто – підвищення АЛТ, підвищення АСТ; рідко – гепатит; рідко – печінкова недостатність, жовтяниця.

З боку шкіри і підшкірної клітковини: часто – екхімоз; нечасто – набряк обличчя, свербіж, висипання, еритема, кропив'янка; рідко – синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, стійка медикаментозна еритема.

З боку опорно-рухової системи і сполучної тканини: нечасто – спазми/судоми м'язів, скелетно-м'язовий біль/скутість.

З боку нирок і сечовидільної системи: нечасто – протеїнурія, підвищення рівня креатиніну в сироватці крові, ниркова недостатність/дисфункція.

Порушення загального стану та пов'язані зі способом застосування: часто – астенія/втома, грипоподібні симптоми; нечасто – біль у грудній клітці.

Лабораторні дослідження: нечасто – підвищення рівня азоту сечовини крові, підвищення рівня креатинфосфокінази, гіперкаліємія, підвищення рівня сечової кислоти; рідко – зниження рівня натрію в крові.

[§]Гіперчутливість включає поняття: алергія, медикаментозна алергія, медикаментозна гіперчутливість, гіперчутливість, гіперчутливість неуточнена, реакція гіперчутливості та неуточнена алергія.

[§]Селективні інгібітори ЦОГ-2 були пов'язані зі збільшенням ризику виникнення серйозних артеріальних тромботичних захворювань, включаючи інфаркт міокарда та інсульт. Малоімовірно, що абсолютний ризик виникнення таких захворювань перевищує 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 побічні реакції. Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, № 30 (10x3) у блістері у коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ «КОРПОРАЦІЯ «ЗДОРОВ'Я».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 61013, Харківська обл., місто Харків, вулиця Шевченка, будинок 22.