

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ФОРСАНЕК®

(FORSANEC®)

Склад:

діюча речовина: etoricoxib;

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

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

плівкове покриття: Opadry II 31G58920 білий (гідроксипропілметилцелюлоза, лактози моногідрат, титану діоксид (E 171), поліетиленгліколі, тальк).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 60 мг: овальні таблетки, вкриті плівковою оболонкою з двоопуклою поверхнею, від білого до майже білого кольору, з розподільчою рисою з одного боку та рівною поверхнею з іншого боку;

таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 90 мг та 120 мг: круглі таблетки, вкриті плівковою оболонкою з двоопуклою поверхнею, від білого до майже білого кольору, з рівною поверхнею з обох боків.

Фармакотерапевтична група.

Нестероїдні протизапальні та протиревматичні препарати. Коксиби.

Код АТХ M01A H05.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Еторикоксиб є пероральним, селективним інгібітором циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) у межах клінічного діапазону доз. Існують дані щодо дозозалежного інгібування 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). Вона також може грати роль у процесі загоєння виразок. ЦОГ-2 було ідентифіковано у тканині навколо виразки шлунка в людини, але значення ферменту для загоєння виразки не встановлено.

Клінічна ефективність та безпека

Ефективність

У пацієнтів з остеоартритом прийом еторикоксибу в дозі 60 мг 1 раз на добу призводив до значного полегшення болю та покращення перебігу захворювання за оцінкою пацієнта. Дані сприятливі ефекти спостерігалися вже на другий день після початку лікування та зберігалися упродовж 52 тижнів. Дослідження застосування еторикоксибу в дозі 30 мг на добу продемонстрували більш високу ефективність порівняно з плацебо протягом 12 тижнів лікування (за показниками, що описані вище). Еторикоксиб у дозі 60 мг продемонстрував значно кращу позитивну динаміку, ніж у дозі 30 мг для всіх трьох первинних кінцевих точок протягом 6 тижнів лікування. Дослідження застосування еторикоксибу в дозі 30 мг з участю пацієнтів з остеоартритом рук не проводили.

У пацієнтів із ревматоїдним артритом прийом еторикоксибу в дозі 60 мг або 90 мг 1 раз на добу призводив до значного зменшення болю, запалення та покращення рухової активності. У ході досліджень з оцінки доз 60 мг та 90 мг позитивні ефекти зберігалися протягом

12-тижневого періоду лікування. У порівняльному дослідженні еторикоксибу у дозі 60 мг 1 раз на добу та 90 мг 1 раз на добу обидва дозування були більш ефективні, ніж плацебо.

У пацієнтів з нападами гострого подагричного артриту прийом еторикоксибу в дозі 120 мг 1 раз на добу протягом 8 днів призводив до більш вираженого зменшення болю середнього та важкого ступеня важкості та запалення порівняно з прийомом індометацину в дозі 50 мг 3 рази на добу. Зменшення вираженості болю спостерігалось вже через 4 години після початку лікування.

У пацієнтів з анкілозуючим спондилітом прийом еторикоксибу у дозі 90 мг 1 раз на добу призводив до значного зменшення болю та запалення, а також до покращення рухової активності та функціональної здатності. Клінічна користь еторикоксибу спостерігалася вже на другий день після початку терапії і зберігалися впродовж 52-тижневого періоду лікування. Терапія еторикоксибом у дозі 60 мг або 90 мг щоденно мала схожу ефективність порівняно з прийомом напроксену у дозі 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 показник зменшення інтенсивності болю у спині порівняно з продовженням прийому 60 мг щоденно.

Під час дослідження післяопераційного зубного болю еторикоксиб, що застосовували у дозі 90 мг один раз на добу до трьох днів, мав більш виражену, порівняно з плацебо, знеболювальну дію. У підгрупі пацієнтів із помірним болем прийом еторикоксибу у дозі 90 мг супроводжувався знеболювальним ефектом, що був подібним до такого при прийомі ібупрофену 600 мг та перевищував ефективність комбінації парацетамол/кодеїн 600 мг/ 60 мг. Кількість пацієнтів, які застосовували препарати екстреного знеболювання 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

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 і реакції з боку периферичних судин) була зіставною в 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 із 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 з 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 відносно 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 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 відносно 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 несерйозними.

Додаткові дані з безпеки для серцево-судинної системи щодо тромботичних ускладнень. Не було значущої відмінності у показнику підтверджених серйозних тромботичних серцево-судинних подій 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 вищою у пацієнтів, які отримували еторикоксиб, порівняно з тими, хто отримував напроксен у дозі 500 мг 2 рази на добу. Відмінність антитромботичної активності між деякими НПЗЗ, що інгібують ЦОГ-1, і селективними інгібіторами ЦОГ-2 може бути клінічно значущою у пацієнтів групи ризику виникнення тромбоемболічних ускладнень. Селективні інгібітори ЦОГ-2 знижують утворення системного (і тому, можливо, ендотеліального) простагліну 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 отримували лікування еторикоксибом у дозі 120 мг 1 раз на добу, ніж у пацієнтів, які отримували лікування напроксеном у дозі 500 мг 2 рази на добу або ібупрофеном у дозі 800 мг 3 рази на добу. Частота виникнення виразок була вищою при застосуванні еторикоксибу, ніж

плацебо.

Дослідження функції нирок у пацієнтів літнього віку.

Еторикоксиб, целекоксиб і напроксен мали подібний вплив на виведення натрію із 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 напроксом.

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 у дозі 120 мг під час їди (їжа з високим вмістом жирів) не спостерігалось клінічно значущого впливу на ступінь абсорбції. Швидкість абсорбції змінювалася, що характеризувалося 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 концентраціями від 0,05 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 початкового 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.

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 легкою формою порушення 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 помірною формою порушення 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 не вивчали у цій групі пацієнтів. Немає клінічних або фармакокінетичних даних щодо пацієнтів із тяжкими формами порушення функції печінки (≥ 10 балів за шкалою Чайлда-П'ю).

Порушення функції нирок.

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

Діти.

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

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, анкілозивному спондиліті, а також при болю і ознаках запалення, пов'язаних із гострим подагричним артритом.

Нетривале лікування помірного післяопераційного болю, пов'язаного зі стоматологічними операціями.

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

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини.
- Активна пептична виразка або активна шлунково-кишкова кровотеча.
- Бронхоспазм, гострий риніт, назальні поліпи, ангіоневротичний набряк, кропив'янка або алергічні реакції після застосування ацетилсаліцилової кислоти чи НПЗЗ, включно з інгібіторами ЦОГ-2 (циклооксигеназа-2).
- 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.
- Вік пацієнта до 16 років.
- Запальні захворювання кишечника.
- Застійна серцева недостатність (NYHA II-IV).
- Артеріальна гіпертензія, при якій показники артеріального тиску постійно перевищують 140/90 мм рт. ст. і 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 був стабілізований постійним застосуванням варфарину, прийом еторикоксибу в дозі 120 мг на добу супроводжувався 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.

Діуретики, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) і антагоністи рецепторів ангіотензину II.

НПЗЗ можуть послаблювати ефект діуретиків та інших антигіпертензивних препаратів. У деяких пацієнтів із порушенням 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 ЦОГ, 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 дослідженні з участю здорових добровольців в умовах рівноважного стану 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 у дозах, що застосовують 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 взаємодію еторикоксибу з цими препаратами не вивчали, 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 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 двох дослідженнях вивчали ефекти еторикоксибу при застосуванні у дозах 60, 90 або 120 мг один раз на добу протягом 7 днів пацієнтам, які одержували один раз на тиждень метотрексат у дозі від 7,5 до 20 мг при ревматоїдному артриті. Еторикоксиб в дозі 60 і 90 мг не впливав на концентрацію у плазмі крові або нирковий кліренс метотрексату. Дані щодо впливу еторикоксибу у дозі 120 мг на фармакокінетику метотрексату суперечливі. Так, 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 такої ж дози еторикоксибу концентрація метотрексату у плазмі крові підвищувалась на 28 %, а нирковий кліренс метотрексату знижувався на 13 %. При одночасному застосуванні 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 (ЕЕ) та 0,5–1 мг норетиндрону, протягом 21 дня призводив до підвищення AUC_{0-24} ЕЕ 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} ЕЕ на 50–60 %. Про таке підвищення концентрації ЕЕ слід пам'ятати при виборі перорального контрацептива з різним вмістом ЕЕ, який застосовуватиметься одночасно з еторикоксибом. Підвищення експозиції ЕЕ 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 кон'югованих естрогенів), протягом 28 днів збільшував 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, 60 і 90 мг), не вивчали. Вплив еторикоксибу у дозах 120 мг на експозицію (AUC_{0-24}) естрогенних компонентів кон'югованих естрогенів був наполовину меншим порівняно зі спостережуваним при монотерапії кон'югованими естрогенами і при збільшенні дозування від 0,625 до 1,25 мг. Застосування високих доз кон'югованих естрогенів одночасно з еторикоксибом не вивчали. Слід брати до уваги збільшення концентрації естрогену при виборі гормонального препарату для застосування у період постменопаузи одночасно з еторикоксибом, оскільки зростання експозиції естрогену підвищує ризик виникнення побічних реакцій при ГЗТ.

Преднізон/преднізолон.

Еторикоксиб не проявляв 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 спостерігалось впливу на показник AUC_{0-24} у рівноважному стані або на виведення дигоксину нирками. Спостерігалось збільшення показника C_{max} дигоксину (приблизно на 33 %). Таке підвищення, як правило, не є суттєвим у більшості пацієнтів. Однак слід спостерігати за станом пацієнтів з високим ризиком стосовно токсичної дії дигоксину при одночасному призначенні еторикоксибу та дигоксину.

Вплив еторикоксибу на препарати, що метаболізуються сульфотрансферазами.

Еторикоксиб є інгібітором активності людської сульфотрансферази, зокрема SULT1E1, а також здатен підвищувати концентрації етинілестрадіолу в сироватці крові. Оскільки на даний час

даних про вплив чисельних сульфотрансфераз недостатньо, а клінічні ефекти багатьох препаратів вивчають, доцільно з обережністю призначати еторикоксиб одночасно з іншими препаратами, що метаболізуються головним чином людськими сульфотрансферазами (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 дослідженні з участю здорових добровольців щоденне застосування еторикоксибу у дозі 120 мг не чинило впливу 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 вивчали *in vivo*.

Кетоконазол.

Кетоконазол є потужним інгібітором CYP3A4. При застосуванні здоровими добровольцями у дозах 400 мг 1 раз на добу протягом 11 днів кетоконазол не чинив клінічно важливого впливу на фармакокінетику еторикоксибу у 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 вважалося клінічно значущим згідно з опублікованими даними.

Рифампіцин.

Одночасне застосування еторикоксибу та рифампіцину (потужного індуктора ферментів CYP) призводило до зниження концентрацій еторикоксибу у плазмі крові на 65 %. Результатом такої взаємодії може бути рецидив захворювання. Незважаючи на те, що такі дані можуть вказувати на необхідність збільшення дози еторикоксибу, не рекомендовано застосовувати еторикоксиб у дозах, що перевищують вказані для кожного показання, оскільки одночасне застосування рифампіцину та еторикоксибу у таких дозах не вивчали.

Антациди.

Антациди 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 отримували еторикоксиб. З обережністю слід призначати НПЗП пацієнтам з підвищеним ризиком ускладнень з боку ШКТ: пацієнтам літнього віку, пацієнтам, які застосовують будь-який інший НПЗП або ацетилсаліцилову кислоту (АСК)

одночасно, пацієнтам зі шлунково-кишковими захворюваннями, 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 ШКТ) при одночасному застосуванні еторикоксибу та АСК, навіть у низьких дозах (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У тривалих клінічних дослідженнях не спостерігалось вираженої відмінності стосовно безпеки для ШКТ при застосуванні комбінацій селективного інгібітору ЦОГ-2 і АСК та НПЗЗ і АСК (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Вплив на серцево-судинну систему

Клінічні дослідження вказують на те, що застосування селективних інгібіторів ЦОГ-2 може бути пов'язано з виникненням тромботичних ускладнень (особливо інфаркту міокарда та інсульту). Оскільки ризик серцево-судинних ускладнень зростає при збільшенні дози та тривалості застосування еторикоксибу, препарат слід призначати на якомога короткий період часу та в найнижчих ефективних добових дозах. Слід періодично переглядати потребу у симптоматичному полегшенні болю та вираженість реакції на лікування, особливо у пацієнтів з остеоартритом (див. розділи «Фармакологічні властивості», «Протипоказання», «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»).

Пацієнтам з вираженими факторами ризику розвитку серцево-судинних ускладнень (такими як артеріальна гіпертензія, гіперліпідемія, цукровий діабет, куріння) призначати еторикоксиб слід лише після ретельної оцінки ризику розвитку ускладнення (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Селективні інгібітори ЦОГ-2 не замінюють застосування АСК для профілактики тромбоемболічних серцево-судинних захворювань, оскільки не чинять антиагрегантної дії. Таким чином, не слід відмінати антиагрегантні препарати (див. розділи «Фармакологічні властивості» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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, ниркового кровотоку, тим самим погіршуючи функцію нирок. Високий ризик розвитку такої реакції - у пацієнтів з 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 гіпертензія спостерігалися у пацієнтів, які застосовують еторикоксиб. Усі НПЗЗ, включаючи еторикоксиб, можуть призводити до розвитку або рецидиву застійної серцевої недостатності (інформацію про реакцію залежно від дози див. у розділі «Фармакологічні властивості»). З обережністю препарат призначати пацієнтам із серцевою недостатністю, порушенням функції лівого шлуночка або гіпертензією в анамнезі, а також пацієнтам з набряками, що виникли з будь-яких інших причин. При клінічних ознаках погіршення стану таких пацієнтів слід застосувати відповідні заходи, включаючи відміну еторикоксибу.

Еторикоксиб, особливо у високих дозах, може призводити до частішої та тяжчої гіпертензії порівняно з деякими іншими НПЗЗ та селективними інгібіторами ЦОГ-2. Тому артеріальну

гіпертензію слід контролювати до початку лікування еторикоксибом (див. розділ «Протипоказання») та особливу увагу слід приділити контролю за артеріальним тиском під час лікування еторикоксибом. Артеріальний тиск слід контролювати протягом 2 тижнів після початку лікування, а потім - періодично. Якщо артеріальний тиск суттєво підвищується, слід розглянути можливість альтернативного лікування.

Вплив на печінку.

Підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) та/або аспартатамінотрансферази (АСТ) (приблизно в 3 або більше разів порівняно з верхньою межею норми) спостерігалось 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 вказівки.

Якщо протягом лікування у пацієнта спостерігається погіршення функції будь-якої із систем органів, зазначених вище, слід провести відповідні заходи та розглянути питання про відміну еторикоксибу. Слід забезпечити відповідне медичне спостереження 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.

Про розвиток серйозних шкірних реакцій, у деяких випадках з летальним наслідком, у тому числі ексfolіативного дерматиту, синдрому Стівенса-Джонсона і токсичного епідермального некролізу, дуже рідко повідомляли при застосуванні НПЗЗ і деяких селективних інгібіторів ЦОГ-2 під час постмаркетингового спостереження (див. розділ «Побічні реакції»). Найвищий ризик розвитку таких реакцій у пацієнтів спостерігається на початку терапії, у більшості випадків протягом першого місяця лікування. Серйозні реакції гіперчутливості (такі як анафілаксія і ангіоневротичний набряк) спостерігалися серед 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 висипу на шкірі, ушкоджень слизової оболонки або інших ознак гіперчутливості.

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

З обережністю слід 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 ЦОГ та синтез простагландинів, не рекомендовано жінкам, які планують вагітність (див. розділи «Фармакологічні властивості» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Препарат Форсанек[®], таблетки, вкриті плівковою оболонкою, містить лактозу. Пацієнтам з

рідкісною спадковою непереносимістю галактози, недостатністю лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не слід застосовувати цей препарат.

Допоміжні речовини.

Препарат містить лактозу. Якщо у пацієнта встановлена непереносимість деяких цукрів, необхідно проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

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. Якщо жінка завагітніла під час лікування, еторикоксиб необхідно відмінити.

Період годування груддю

Невідомо, чи проникає еторикоксиб у грудне молоко. Відомо, що у тварин еторикоксиб проникає у молоко. Жінкам, які застосовують еторикоксиб, не слід 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.

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

Спосіб застосування та дози.

Еторикоксиб застосовується перорально незалежно від прийому їжі. Початок дії лікарського засобу настає швидше при прийомі натщесерце. Це треба враховувати при необхідності швидкого послаблення симптомів.

Таблетку 60 мг можна розділити навпіл. Таблетки 90 мг та 120 мг – не ділити.
--

Оскільки ризик виникнення порушень із боку серцево-судинної системи при застосуванні еторикоксибу зростає при підвищенні дози і експозиції, слід проводити найменш тривалі курси лікування, застосовуючи найнижчі ефективні добові дози. Необхідність полегшення симптомів і

ефективність симптоматичного лікування у пацієнтів треба періодично аналізувати, особливо у пацієнтів з остеоартритом.

Остеоартрит

Рекомендована доза становить 30 мг 1 раз на добу (застосовувати у формі таблетки 60 мг, яку можна поділити на рівні частини). У деяких пацієнтів з недостатнім рівнем послаблення симптомів збільшення дози до 60 мг 1 раз на добу може підвищити ефективність. У разі відсутності терапевтичної користі слід розглянути інші варіанти терапевтичного лікування.

Ревматоїдний артрит

Рекомендована доза становить 60 мг 1 раз на добу. У деяких пацієнтів з недостатнім рівнем послаблення симптомів збільшення дози до 90 мг 1 раз на добу може підвищити ефективність. Після того, як стан пацієнта стабілізується з клінічної точки зору, може бути необхідним зменшення дози до 60 мг 1 раз на добу. У разі відсутності терапевтичної користі слід розглянути інші варіанти терапевтичного лікування.

Анкілозивний спондиліт

Рекомендована доза становить 60 мг 1 раз на добу. У деяких пацієнтів з недостатнім рівнем послаблення симптомів збільшення дози до 90 мг 1 раз на добу може підвищити ефективність. Після того, як стан пацієнта стабілізується з клінічної точки зору, може бути необхідним зменшення дози до 60 мг 1 раз на добу. У разі відсутності терапевтичної користі слід розглянути інші варіанти терапевтичного лікування.

Гострий біль

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

Гострий подагричний артрит

Рекомендована доза становить 120 мг 1 раз на добу. У клінічних дослідженнях гострого подагричного артриту еторикоксиб застосовували впродовж 8 днів.

Післяопераційний біль, пов'язаний зі стоматологічним оперативним втручанням

Рекомендована доза становить 90 мг 1 раз на добу протягом максимум 3 днів. Деякі пацієнти можуть потребувати додаткового післяопераційного знеболювання, окрім застосування еторикоксибу, впродовж 3 днів лікування.

Дози, що перевищують рекомендовані для кожного показання, або не мають додаткової ефективності, або їх не вивчали. Тому:

- дозування при остеоартриті не має перевищувати 60 мг 1 раз на добу;
- дозування при ревматоїдному артриті та анкілозивному спондиліті не має перевищувати 90 мг 1 раз на добу;
- дозування при гострій подагрі не має перевищувати 120 мг 1 раз на добу впродовж максимального періоду лікування 8 днів;

- дозування при гострому болю після стоматологічного оперативного втручання не повинно перевищувати 90 мг 1 раз на добу впродовж максимального триденного періоду.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку

Немає необхідності в корекції дозування для пацієнтів літнього віку. Препарат слід призначати з обережністю пацієнтам літнього віку.

Пацієнти з печінковою недостатністю

Незважаючи на показання, пацієнтам з незначним порушенням функції печінки (5-6 балів за шкалою Чайлда-П'ю) не слід перевищувати дозу 60 мг/добу. Пацієнтам з помірним порушенням функції печінки (7-9 балів за шкалою Чайлда-П'ю), незважаючи на показання, не слід перевищувати дозу 30 мг 1 раз на добу (застосовувати у формі таблетки 60 мг, яку можна поділити на рівні частини).

Досвід застосування еторикоксибу обмежений, особливо у пацієнтів з помірним порушенням функції печінки; тому препарат слід призначати з обережністю. Клінічний досвід застосування еторикоксибу пацієнтам з тяжким порушенням функції печінки

(≥ 10 балів за шкалою Чайлда-П'ю) відсутній, тому застосування препарату цим пацієнтам протипоказано.

Пацієнти з нирковою недостатністю

Немає необхідності в корекції дозування для пацієнтів з кліренсом креатиніну ≥ 30 мл/хв. Застосування еторикоксибу пацієнтам з 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 спричиняло істотних токсичних ефектів. Повідомляли про гостре передозування еторикоксибом, хоча у більшості випадків про побічні реакції не повідомляли. Побічні реакції, що спостерігалися найчастіше, були співставними з профілем безпеки еторикоксибу (такі як реакції з боку шлунково-кишкового тракту, з боку серця та нирок).

У разі передозування доцільно вжити звичайних підтримувальних заходів, наприклад видалення неабсорбованого препарату зі шлунково-кишкового тракту, ведення клінічного спостереження та у разі необхідності – проведення підтримувального лікування.

Еторикоксиб не виводиться при гемодіалізі; невідомо, чи виводиться препарат при проведенні перитоніального діалізу.

Побічні реакції.

Побічні реакції визначаються за частотою: дуже часті ($\geq 1/10$), часті ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасті ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), поодинокі ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), рідкісні ($< 1/10000$).

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[§]; 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, порушення мозкового кровообігу[§], транзиторна ішемічна атака, гіпертонічний криз, васкуліт.

З боку органів дихальної системи, 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 епігастрія, 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, 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 (див. розділ «Особливості застосування»).

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.

⁸Гіперчутливість включає поняття алергія, медикаментозна алергія, медикаментозна гіперчутливість, гіперчутливість, гіперчутливість неуточнена, реакція гіперчутливості і неуточнена алергія.

⁸Селективні інгібітори ЦОГ-2 були пов'язані зі збільшенням ризику виникнення серйозних артеріальних тромботичних подій, включаючи інфаркт міокарда та інсульт. Малоімовірно, що абсолютний ризик виникнення таких явищ перевищує 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.

Звітування про підозрювані побічні реакції

Важливо звітувати про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу. Це дає змогу і надалі контролювати співвідношення користь/ризик при застосуванні лікарського засобу. Кваліфікованих працівників у галузі охорони здоров'я просять повідомляти про всі підозрювані побічні реакції.

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 7 таблеток у блістері; по 1 або 4 блістери у картонній упаковці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Кусум Хелтхкер Пвт Лтд/

Kusum Healthcare Pvt Ltd.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Плот № М-3, Індор Спешел Ікономік Зоун, Фейз-ІІ, Пітампур, Діст. Дхар, Мадхья Прадеш, Пін 454774, Індія/

Plot No. M-3, Indore Special Economic Zone, Phase-II, Pithampur, Distt. Dhar, Madhya Pradesh, Pin 454774, India.