ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЕКСІБ®

Склад:

діюча речовина: etoricoxib;

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

допоміжні речовини: кальцію гідрофосфат, целюлоза мікрокристалічна, кроскармелоза натрію, кросповідон, натрію стеарилфумарат, тальк, Опадрай II 85F зелений - для таблеток по 60 мг та 120 мг, Опадрай II 85F білий - для таблеток по 90 мг.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

Таблетки по 60 мг: таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою темно-зеленого кольору.

Таблетки по 90 мг: таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою білого або майже білого кольору.

Таблетки по 120 мг: таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою світло-зеленого кольору.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

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

У процесі клінічних фармакологічних досліджень еторикоксиб дозозалежно інгібував 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 – 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 виразок. ЦОГ-2 було ідентифіковано у тканині навколо виразки шлунка у людини, але значення для загоєння виразки не встановлено.

Ефективність

У пацієнтів із остеоартритом еторикоксиб у дозі 60 мг 1 раз на добу значно покращував стан при болях та оцінку пацієнта щодо стану захворювання. Ці позитивні ефекти спостерігалися вже на другий день лікування і зберігалися протягом періоду лікування до 52 тижнів. У процесі досліджень із застосуванням еторикоксибу в дозі 30 мг 1 раз на добу ефективність цього препарату перевищувала плацебо протягом 12 тижнів лікування (використовувалися ті оцінки, що і в інших дослідженнях). Під час дослідження підбору дози еторикоксиб у дозі 60 мг демонстрував значно більш виражене покращення, ніж у дозі 30 мг, щодо усіх 3 основних кінцевих точок після 6 тижнів лікування. Застосування дози 30 мг при остеоартриті кисті не вивчалося.

У пацієнтів із ревматоїдним артритом еторикоксиб у дозі 60 мг та 90 мг 1 раз на добу значно покращував стан щодо вираженості болю, запалення, а також рухливості. У процесі досліджень з оцінки доз 60 мг та 90 мг позитивний ефект зберігався протягом 12-тижневого періоду лікування. У процесі 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 (0–100 мм візуальна аналогова шкала), зі середнім покращенням 2,71 мм (95 % ДІ: -4,98 мм, -0,45 мм).

У пацієнтів із нападами гострого подагричного артриту еторикоксиб у дозі 120 мг 1 раз на добу протягом 8 днів полегшував біль у суглобах середнього й тяжкого ступеня та запалення порівняно з індометацином у дозі 50 мг 3 рази на добу. Зменшення вираженості болю спостерігається вже через 4 години після початку лікування.

У пацієнтів із 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 процесі 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 (0–100 мм візуальна аналогова шкала) порівняно з продовженням прийому 60 мг щоденно, зі 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 застосовували 1 раз на добу до трьох днів. У підгрупі пацієнтів із 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; $P = 0,722$), та 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, склала 40,8 % у групі застосування еторикоксибу 90 мг, 25,5 % у групі застосування ібупрофену 600 мг кожні 6 годин і 46,7 % у групі застосування парацетамолу/кодеїну 600 мг/60 мг кожні 6 годин порівняно з 76,2 % пацієнтів, які приймали плацебо. У цьому дослідженні початок 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 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 направлене на визначення впливу на серцево-судинну систему, брали участь 17804 пацієнти з остеоартритом і 5700 – із ревматоїдним артритом, які застосовували еторикоксиб у дозі 60 мг (остеоартрит) чи 90 мг (остеоартрит і ревматоїдний артрит) 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 процесі досліджень EDGE і EDGE II порівнювали шлунково-кишкову переносимість еторикоксибу і диклофенаку. У дослідженні EDGE брали участь 7111 пацієнтів з остеоартритом, які застосовували еторикоксиб у дозі 90 мг на добу (у 1,5 раза вище рекомендованої дози для лікування остеоартриту), або диклофенак у дозі 150 мг на добу протягом у середньому 9,1 місяця (максимум – 16,6 місяця, медіана – 11,4 місяця). У дослідженні EDGE II брали участь 4086 пацієнтів із ревматоїдним артритом, які застосовували еторикоксиб у дозі 90 мг на добу або диклофенаком у дозі 150 мг на добу протягом у середньому 19,2 місяця (максимум – 33,1 місяця, медіана – 24 місяці).

У об'єднаній програмі MEDAL брали участь 34701 пацієнтів з остеоартритом і ревматоїдним артритом, 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 щодо серцево-судинної системи і шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Пацієнти із 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 у 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 щодо серцево-судинної системи

Частота підтверджених тромботичних серцево-судинних серйозних побічних реакцій (включаючи реакції з боку серця, цереброваскулярні реакції і реакції з боку периферичних судин) порівнювалась між еторикоксибом і диклофенаком (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.

Таблиця 1

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

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

†Ускладнень на 100 пацієнто-років; ДІ – довірчий інтервал.
N – загальна кількість пацієнтів у популяції за протоколом.

За протоколом: усі ускладнення під час досліджуваної терапії або протягом 14 днів після її припинення (за винятком пацієнтів, які прийняли < 75 % досліджуваного препарату або приймали недосліджувані нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) > 10 % всього періоду).
За наміром лікуватися: всі підтверджені ускладнення до закінчення дослідження (у т. ч. у пацієнтів, які могли зазнати втручання, не пов’язаного з дослідженням, із подальшим припиненням прийому досліджуваного препарату). Загальна кількість рандомізованих пацієнтів: 17412 у групі еторикоксибу і 17289 у групі диклофенаку.

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

лікування еторикоксибом і диклофенаком.

Кардіоренальні ускладнення

Приблизно 50 % пацієнтів, прийнятих у дослідження MEDAL, мали артеріальну гіпертензію в анамнезі на початковому етапі. У цьому дослідженні частота припинення лікування внаслідок виникнення побічних реакцій, пов'язаних із артеріальною гіпертензією, була статистично значно вищою у групі застосування еторикоксибу, ніж у групі застосування 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 зі 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 із набряками, була значно вищою при прийомі еторикоксибу порівняно з прийомом диклофенаку 150 мг, і цей ефект залежав від дози (статистично значуща різниця при прийомі еторикоксибу 90 мг, але не еторикоксибу 60 мг).

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

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

Результати шлунково-кишкової переносимості в 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 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 та 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 в

низьких дозах (приблизно 33 % пацієнтів).

Показник частоти на 100 пацієнто-років підтверджених ускладнених і неускладнених клінічних реакцій з боку верхнього відділу ШКТ (перфорації, виразки і кровотечі) становив 0,67 (95 % ДІ 0,57; 0,77) при прийомі еторикоксибу і 0,97 (95 % ДІ 0,85; 1,10) при прийомі диклофенаку, при цьому відносний ризик становив 0,69 (95 % ДІ 0,57; 0,83).

Визначався показник частоти підтверджених реакцій з боку верхнього відділу ШКТ у пацієнтів літнього віку; найбільше зниження спостерігалося у пацієнтів віком ≥ 75 років (1,35 [95 % ДІ 0,94; 1,87] 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 із статистично значно меншою частотою відміни препарату унаслідок виникнення побічних реакцій з боку печінки, ніж диклофенак. У 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 та 1,84 при застосуванні диклофенаку (p-значення було < 0,001 для еторикоксибу порівняно з диклофенаком). Проте в програмі MEDAL більшість побічних реакцій з боку печінки були несерйозними.

Додаткові дані з безпеки для серцево-судинної системи щодо тромботичних ускладнень

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

Додаткові дані щодо безпеки для ШКТ

Під час двох 12-тижневих подвійно сліпих ендоскопічних досліджень кумулятивна частота виникнення гастродуоденальних виразок була значно нижчою у пацієнтів, які 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

У процесі рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження з паралельними групами оцінювався вплив 15-денного лікування еторикоксибом (90 мг),

целекоксибом (200 мг 2 рази на добу), напроксеном (500 мг 2 рази на добу) і плацебо на виведення натрію зі сечею, артеріальний тиск та інші показники функції нирок у пацієнтів віком від 60 до 85 років, які дотримувалися дієти із вмістом солі 200 мЕкв/добу. 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 (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_{0-24h} становить 37,8 мкг×год/мл. У межах клінічного дозування фармакокінетика еторикоксибу є лінійною.

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

Розподіл

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

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

Метаболізм

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

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

Виведення

Після одноразового внутрішньовенного введення здоровим добровольцям 25 мг еторикоксибу,

міченого радіоізотопом, 70 % радіоактивного препарату виводиться із сечею і 20 % – з калом, здебільшого у вигляді метаболітів. Менше 2 % виводиться у вигляді незміненого лікарського засобу.

Виведення еторикоксибу відбувається майже повністю шляхом метаболізму з подальшим виведенням нирками. Рівноважні концентрації еторикоксибу досягаються через 7 днів при застосуванні у дозі 120 мг 1 раз на добу з показником кумуляції приблизно 2, що відповідає періоду напіввиведення приблизно 22 години. Кліренс плазми крові після внутрішньовенного введення 25 мг 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 із 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 площі під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (AUC) був приблизно на 16 % більший, ніж у здорових добровольців при такому ж дозуванні лікарського засобу. У пацієнтів із помірними порушеннями функції печінки (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 1 раз на добу не вивчалось у цій групі пацієнтів. Немає клінічних або фармакокінетичних даних щодо пацієнтів із тяжкими порушеннями функції печінки (≥ 10 балів за шкалою Чайлда–П'ю).

Порушення функції нирок. Фармакокінетика одноразової 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 значно від фармакокінетики у здорових добровольців. При гемодіалізі лікарський засіб майже не виводиться (кліренс діалізу – приблизно 50 мл/хв).

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

У процесі досліджень фармакокінетики (n=16), що проводилось за участю підлітків (віком від 12 до 17 років), фармакокінетика у пацієнтів із масою тіла 40–60 кг, яким призначали еторикоксиб у дозі 60 мг 1 раз на добу, та у пацієнтів із 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.

Лікарський засіб Ексіб® 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 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 кишечнику;

· при застійній серцевій недостатності (NYHA 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 в пацієнтів, які застосовують пероральні антикоагулянти, слід часто перевіряти показники протромбінового часу МНВ, особливо в перші дні прийому еторикоксибу або при зміні його дозування.

Діуретики, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) та антагоністи рецепторів ангіотензину II. НПЗЗ можуть послаблювати ефект діуретиків та інших

антигіпертензивних препаратів. У деяких пацієнтів із порушеннями функції нирок (наприклад, у пацієнтів із дегідратацією або у пацієнтів літнього віку з ослабленою функцією нирок) одночасне застосування інгібітора АПФ або антагоністів рецепторів ангіотензину II і препаратів, що інгібують циклооксигеназу, може призводити до подальшого порушення 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 процесі дослідження за участю здорових добровольців в умовах рівноважного стану застосування еторикоксибу в дозі 120 мг 1 раз на добу не впливало на антиагрегантну активність ацетилсаліцилової кислоти (81 мг 1 раз на добу). Еторикоксиб можна призначати одночасно з ацетилсаліциловою кислотою в дозах, що застосовуються для профілактики серцево-судинних захворювань (застосування ацетилсаліцилової кислоти в низьких дозах). Однак одночасне застосування низьких доз ацетилсаліцилової кислоти 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 взаємодія еторикоксибу з цими лікарськими засобами не вивчалась, 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 його рівень у 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. У процесі двох досліджень вивчалися ефекти еторикоксибу при застосуванні у дозах 60 мг, 90 мг або 120 мг 1 раз на добу протягом 7 днів пацієнтам, які застосовували 1 раз на тиждень метотрексат у дозі від 7,5 до 20 мг при ревматоїдному артриті. Еторикоксиб у дозі 60 мг і 90 мг не впливав на концентрацію в плазмі крові або на нирковий кліренс метотрексату. В одному дослідженні при застосуванні еторикоксибу в дозі 120 мг не спостерігалось впливу на концентрацію в плазмі крові та нирковий кліренс метотрексату, тоді як в іншому дослідженні при застосуванні еторикоксибу в дозі 120 мг концентрація метотрексату в плазмі крові підвищувалася на 28 %, а нирковий кліренс метотрексату знижувався на 13 %. При одночасному призначенні еторикоксибу 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 показника $AUC_{0\text{-}24h}$ у рівноважному стані для етинілестрадіолу на 37 %. Еторикоксиб у дозі 120 мг при застосуванні з вказаними пероральними контрацептивами одночасно або через 12 годин підвищував у рівноважному

стані значення AUC_{0-24h} 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 (0,625 мг «Премарину™»), протягом 28 днів збільшує середній показник AUC_{0-24h} у рівноважному стані некон'югованого естрону (на 41 %), еквіліну (на 76 %) і 17-β-естрадіолу (на 22 %). Вплив доз еторикоксибу, рекомендованих для тривалого застосування (60 мг і 90 мг), не вивчався. Порівняно зі збільшенням дозування з 0,625 мг до 1,25 мг при монотерапії препаратом «Премарин™», вплив еторикоксибу в дозах 120 мг на AUC_{0-24h} естрогенних компонентів препарату «Премарин™» був меншим, ніж на половину. Клінічне значення такого підвищення невідоме, а прийом високих доз препарату «Премарин™» одночасно з еторикоксибом не вивчався. 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 здоровими добровольцями не спостерігався вплив на показник AUC_{0-24h} у рівноважному стані та на виведення дигоксину нирками. Спостерігалося збільшення показника C_{max} дигоксину (приблизно на 33 %). Таке підвищення зазвичай не є суттєвим у більшості пацієнтів. Однак слід спостерігати за станом пацієнтів із високим ризиком 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 може підвищувати концентрацію етинілестрадіолу в сироватці крові. Оскільки дотепер даних про вплив численних сульфотрансфераз недостатньо, а клінічні ефекти багатьох препаратів досі вивчаються, доцільно з обережністю призначати еторикоксиб одночасно з іншими препаратами, що метаболізуються в основному 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 процесі досліджень за участю здорових добровольців щоденне застосування еторикоксибу в дозі 120 мг не впливало на активність печінкового CYP3A4, що встановлено за еритроміциновим дихальним тестом.

Вплив інших 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 значущого впливу на фармакокінетику еторикоксибу в одноразовій дозі 60 мг (збільшення AUC на 43 %).

Вориконазол і міконазол. Одночасне застосування вориконазолу перорально 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 при одночасному застосуванні з еторикоксибом. Тоді як такі дані можуть вказувати на необхідність збільшення дози, не рекомендовано застосовувати еторикоксиб у дозах, що перевищують вказані для кожного показання, оскільки не вивчалось комбіноване застосування рифампіцину та еторикоксибу в таких дозах.

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

Особливості застосування.

Вплив на ШКТ

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 НПЗЗ пацієнтам із підвищеним ризиком ускладнень з боку ШКТ, пацієнтам літнього віку, пацієнтам, які застосовують будь-який інший НПЗЗ або ацетилсаліцилову кислоту одночасно, або пацієнтам зі шлунково-кишковими захворюваннями в анамнезі, а саме: виразками та шлунково-кишковими кровотечами в анамнезі.

Є додатковий ризик розвитку побічних реакцій з боку ШКТ (шлунково-кишкова виразка або інші ускладнення з боку ШКТ) при одночасному застосуванні еторикоксибу та ацетилсаліцилової кислоти (навіть у низьких дозах). У процесі тривалих клінічних досліджень не спостерігалося вираженої відмінності у безпеці щодо ШКТ при застосуванні селективного інгібітора 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’язане 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 найнижчій ефективній добовій дозі. Потрібно періодично переглядати потребу пацієнтів у симптоматичному полегшенні болю та реакцію на лікування, особливо у пацієнтів з остеоартритом.

Пацієнтам із 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 скасовувати прийом антиагрегантних препаратів.

Вплив на нирки

Ниркові простагландини можуть відігравати компенсаторну роль у підтримці перфузії нирок. Тому при станах, що супроводжуються порушенням 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 спостерігається у пацієнтів з уже наявними 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 розділі «Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка». З обережністю необхідно 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 застосування еторикоксибу, особливу 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, 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 (ВМН)) спостерігалося приблизно в 1 % пацієнтів, які брали участь у клінічних дослідженнях та застосовували еторикоксиб у дозах 30 мг, 60 мг та 90 мг на добу протягом періоду до 1 року.

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

Загальні вказівки

Якщо протягом лікування у пацієнта спостерігається погіршення функції будь-якої із систем органів, зазначених вище, слід вжити відповідних заходів та розглянути питання про відміну

еторикоксибу. 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 пацієнтам із дегідратацією. Рекомендовано провести регідратацію до початку застосування еторикоксибу.

Про розвиток серйозних шкірних реакцій, у деяких випадках з летальним наслідком, зокрема ексфоліативного дерматиту, синдрому Стівенса–Джонсона й токсичного епідермального некролізу, дуже рідко повідомлялося при застосуванні НПЗЗ і деяких селективних інгібіторів ЦОГ-2 під час постмаркетингового спостереження (див. розділ «Побічні реакції»). Найвищий ризик розвитку таких реакцій у пацієнтів – на початку терапії, а початок їх проявів у більшості випадків – протягом першого місяця лікування. Серйозні реакції гіперчутливості (такі як анафілаксія і ангіоневротичний набряк) спостерігалися у пацієнтів, які застосовували еторикоксиб. 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 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 циклооксигеназу/синтез простагландинів, не рекомендовано жінкам, які планують вагітність.

Важлива інформація про допоміжні речовини

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

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

Період годування груддю

Невідомо, чи проникає еторикоксиб у грудне молоко. У щурів еторикоксиб виводиться у молоко. 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.

Лікарський засіб Ексіб® застосовувати перорально. Лікарський засіб можна приймати незалежно від вживання 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 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 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 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 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. Під час клінічних досліджень гострого подагричного артриту 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, 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 для пацієнтів літнього віку. Як і у разі застосування інших препаратів, пацієнтам літнього віку лікарський засіб слід призначати з обережністю.

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 тяжкими порушеннями функції печінки (≥ 10 балів за шкалою Чайлда–П'ю), тому лікарський засіб протипоказаний таким пацієнтам.

Порушення функції нирок

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

Діти.

Лікарський засіб Ексіб® протипоказаний дітям віком до 16 років.

Передозування.

У процесі клінічних досліджень після застосування одноразової дози еторикоксибу до 500 мг або багаторазового прийому до 150 мг на добу протягом 21 дня не спостерігалося значних токсичних ефектів. Повідомлялося про гостре передозування еторикоксибом, хоча в більшості випадків про побічні реакції не повідомлялось. Побічні реакції, що спостерігались найчастіше, відповідали профілю безпеки еторикоксибу (реакції з боку ШКТ, з боку серця та нирок).

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

Еторикоксиб не виводиться при гемодіалізі; невідомо, чи виводиться лікарський засіб при проведенні перитонеального діалізу.

Побічні реакції.

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

У програмі оцінки безпеки для серцево-судинної системи за даними трьох контрольованих досліджень з активним препаратом порівняння 17412 пацієнтів з остеоартритом або ревматоїдним артритом застосовували 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 процесі клінічних досліджень за участю пацієнтів із гострим післяопераційним болем після стоматологічних, абдомінально-гінекологічних хірургічних втручань, включаючи 1222 пацієнтів, які застосовували еторикоксиб (у дозах 90 мг або 120 мг), профіль небажаних явищ був у цілому таким же, як у дослідженнях за участю пацієнтів з остеоартритом, ревматоїдним артритом та хронічним болем у нижній частині спини.

Про зазначені далі побічні реакції повідомлялось з більшою частотою при застосуванні препарату, ніж плацебо, у процесі клінічних досліджень за 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 болю та постмаркетинговий досвід).

Таблиця 2

Клас системи органів	Побічні реакції	Категорія частоти*
Інфекції та інвазії	альвеолярний остит	часто
	гастроентерит, інфекції верхніх дихальних шляхів, інфекції сечовивідного тракту	нечасто
З боку крові і лімфатичної системи	анемія (переважно в результаті шлунково-кишкової кровотечі), лейкопенія, тромбоцитопенія	нечасто
З боку імунної системи	гіперчутливість‡ ß	нечасто
	ангіоневротичний набряк, анафілактичні/анафілактоїдні реакції, у тому числі шок‡	рідко
Розлади метаболізму і харчування	набряки/ затримка рідини	часто
	зниження або посилення апетиту, збільшення маси тіла	нечасто
Психічні порушення	тривожність, депресія, погіршення розумової діяльності, галюцинації‡	нечасто
	сплутаність свідомості‡, неспокійний стан‡	рідко
З боку нервової системи	запаморочення, головний біль	часто
	дисгевзія, безсоння, парестезія/гіпестезія, сонливість	нечасто
З боку органів зору	нечіткість зору, кон’юнктивіт	нечасто
З боку органів слуху і вестибулярного апарату	шум у вухах, запаморочення	нечасто
З боку серця	відчуття серцебиття, аритмія‡	часто
	фібриляція передсердь, тахікардія‡, застійна серцева недостатність, неспецифічні зміни на ЕКГ, стенокардія‡, інфаркт міокарда§	нечасто
З боку судинної системи	гіпертензія	часто
	припливи крові, порушення мозкового кровообігу§, транзиторна ішемічна атака, гіпертонічний криз‡, васкуліт‡	нечасто
З боку дихальної системи, органів грудної клітки і середостіння	бронхоспазм‡	часто
	кашель, диспное, носова кровотеча	нечасто
З боку ШКТ	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 кишечнику, сухість у роті, гастродуоденальні виразки, пептичні виразки, у тому числі перфорація і кровотеча ШКТ, синдром подразненого кишечнику, панкреатит‡	нечасто
З боку гепатобіліарної системи	підвищення АЛТ, підвищення АСТ	часто
	гепатит‡	рідко
	печінкова недостатність‡, жовтяниця‡	рідко†

З боку шкіри і підшкірної клітковини	екхімоз	часто
	набряк обличчя, свербіж, висипання, 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 (≥ 1/10); часто (≥ 1/100, < 1/10); нечасто (≥ 1/1000, < 1/100); рідко (≥ 1/10000, < 1/1000); дуже рідко (< 1/10000).

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

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

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

§ За результатами аналізу тривалих, контрольованих за допомогою плацебо і 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 повідомлялося про такі серйозні побічні реакції: нефротоксичність, включаючи інтерстиціальний нефрит і нефротичний синдром, тому не можна виключати їх виникнення при застосуванні еторикоксибу.

–

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливою процедурою. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення «користь/ризик» для відповідного лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 60 мг, по 90 мг, по 10 таблеток у контурній чарунковій упаковці, по 1 або по 3 контурні чарункові упаковки в пачці;

по 120 мг, по 10 таблеток у контурній чарунковій упаковці, по 1 контурній чарунковій упаковці в пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.