

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
АРКОКСИА / ARCOXIA

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬПриказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

от « 01 - 10 - 2021 » г. № 1204

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: АРКОКСИА**МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ:** эторикоксиб.**ОПИСАНИЕ**

Таблетки по 60 мг: темно-зеленые двояковыпуклые таблетки яблоковидной формы, покрытые пленочной оболочкой, с тиснением ARCOXIA 60 на одной стороне и с тиснением 200 на другой стороне.

Таблетки по 90 мг: белые двояковыпуклые таблетки яблоковидной формы, покрытые пленочной оболочкой, с тиснением ARCOXIA 90 на одной стороне и с тиснением 202 на другой стороне.

Таблетки по 120 мг: бледно-зеленые двояковыпуклые таблетки яблоковидной формы, покрытые пленочной оболочкой, с тиснением ARCOXIA 120 на одной стороне и с тиснением 204 на другой стороне.

СОСТАВ

1 таблетка содержит:

Ядро таблетки*Действующее вещество:* эторикоксиб 60 мг, 90 мг, 120 мг.*Вспомогательные вещества:* кальция гидрофосфат безводный, целлюлоза микрокристаллическая, натрия кроскармеллоза, магния стеарат.**Оболочка таблетки**

Опадрай II Зеленый 39К11520 (для дозировки 60 мг), Опадрай II Белый 39К18305 (для дозировки 90 мг), Опадрай II Зеленый 39К11529 (для дозировки 120 мг), воск карнаубский.

Состав пленочной оболочки: лактозы моногидрат, гипромеллоза, титана диоксид (E 171), триацетин, алюминиевый лак на основе красителя индигокармина (E132) (для таблеток 60 мг и 120 мг), железа оксид желтый (E172) (для таблеток 60 мг и 120 мг).**ФОРМА ВЫПУСКА:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой.**ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА**

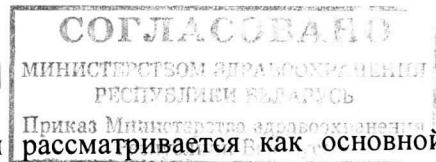
Нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты (НПВП), коксибы.

Код АТХ: M01AH05.**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА****Фармакодинамика**Механизм действия

Эторикоксиб, препарат для перорального применения, является селективным ингибитором циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) при применении в пределах клинического диапазона доз.

В клинических фармакологических исследованиях препарат дозозависимо ингибировал ЦОГ-2 без ингибирования ЦОГ-1 при применении в дозах до 150 мг в сутки. Эторикоксиб не ингибирует синтез простагландинов желудка и не влияет на функцию тромбоцитов.

Циклооксигеназа отвечает за образование простагландинов. Идентифицировано две изоформы – ЦОГ-1 и ЦОГ-2. ЦОГ-2 является изоформой фермента, который



индуцируется противовоспалительными импульсами и фактор, отвечающий за синтез простаноидных медиаторов боли, воспаления и лихорадки. ЦОГ-2 также задействована в процессах овуляции, имплантации и закрытия артериального протока, регуляции функции почек и центральной нервной системы (индукция лихорадки, ощущения боли, когнитивная функция); также, может принимать участие в процессе заживления язв. ЦОГ-2 была идентифицирована в ткани вокруг язвы желудка у человека, но значение для заживления язвы не установлено.

Фармакокинетика

Абсорбция. Эторикоксиб хорошо всасывается при пероральном приеме. Абсолютная биодоступность составляет около 100 %. После приема 120 мг один раз в сутки до достижения равновесного состояния максимальная концентрация в плазме крови (среднее геометрическое значение $C_{max} = 3,6$ мкг/мл) наблюдается приблизительно через 1 час (T_{max}) после приема взрослыми натошак. Среднее геометрическое значение AUC_{0-24} составляет 37,8 мкг•ч/мл. В пределах клинических доз фармакокинетика эторикоксиба является линейной.

При приеме эторикоксиба в дозе 120 мг во время еды (еда с высоким содержанием жиров) не наблюдалось клинически значимого влияния на степень абсорбции. Скорость абсорбции изменялась, что характеризовалось снижением C_{max} на 36 % и увеличением T_{max} на 2 часа. Такие данные не рассматриваются как клинически значимые. В клинических исследованиях эторикоксиб применяли независимо от приема пищи.

Распределение. Эторикоксиб приблизительно на 92 % связывается с белками плазмы крови человека при концентрациях от 0,05 до 5 мкг/мл. У человека объем распределения при равновесном состоянии составляет около 120 л.

Эторикоксиб проникает через плацентарный барьер у крыс и кролей, а также через гематоэнцефалический барьер у крыс.

Метаболизм. Эторикоксиб активно метаболизируется, менее 1 % дозы выводится с мочой в виде исходного препарата. Основной путь метаболизма – это формирование б'-гидроксиметил деривата путем катализации ферментами CYP. CYP3A4 способствует метаболизму эторикоксиба *in vivo*. Исследования *in vitro* указывают на то, что CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 и CYP2C19 также могут катализировать основной путь метаболизма, но их количественные характеристики не изучались *in vivo*.

У человека было идентифицировано пять метаболитов. Основным метаболитом является б'-карбоксильная кислота, дериват эторикоксиба, сформированный дальнейшим окислением деривата б'-гидроксиметила. Эти основные метаболиты не демонстрируют измеримой активности, либо являются только слабоактивными ингибиторами ЦОГ-2. Ни один из этих метаболитов не ингибирует ЦОГ-1.

Выведение. После однократного внутривенного введения меченого радиоизотопом эторикоксиба в дозе 25 мг здоровым добровольцам 70 % радиоактивности выводилось с мочой и 20 % – с калом, главным образом в виде метаболитов. Менее 2 % выводится в виде неизменного препарата.

Выведение эторикоксиба происходит, главным образом, посредством метаболизма с последующим выведением почками. Равновесные концентрации эторикоксиба достигаются на протяжении семи дней при приеме 120 мг один раз в сутки, с показателем накопления около 2, что соответствует периоду полувыведения около 22 часов. Клиренс плазмы крови после внутривенного введения 25 мг составляет около 50 мл/мин.

Отдельные группы пациентов

Пожилой возраст. Фармакокинетика у лиц пожилого возраста (65 лет и старше) и более молодых пациентов подобная.

Пол. Фармакокинетика эторикоксиба подобная у мужчин и женщин.

Нарушение функции печени. У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени тяжести (5-6 баллов по шкале Чайлд – Пью) при применении эторикоксиба в дозе 60 мг 1 раз в сутки средний показатель AUC приблизительно на 16 % больше, чем у здоровых

лиц при такой же дозировке препарата. У пациентов с нарушениями функции печени умеренной степени тяжести (7-9 баллов по шкале Чайлд – Пью) при применении эторикоксиба в дозе 60 мг *1 раз в два дня* средний показатель AUC был подобным показателю у здоровых лиц, принимавших препарат в дозе 60 мг один раз в сутки ежедневно; применение эторикоксиба в дозе 30 мг не изучалось в этой группе пациентов. Нет клинических или фармакокинетических данных относительно пациентов с тяжелыми формами нарушения функции печени (≥ 10 баллов по шкале Чайлд – Пью).

Нарушение функции почек. Фармакокинетика разовой дозы эторикоксиба 120 мг у пациентов с умеренными и тяжелыми нарушениями функции почек, а также у пациентов с заболеванием почек терминальной стадии, которым проводят гемодиализ, незначительно отличалась от таковой у здоровых пациентов. Гемодиализ незначительно влияет на выведение препарата (клиренс диализа составляет около 50 мл/мин).

Дети. Фармакокинетика эторикоксиба у детей (младше 12 лет) не изучалась.

В фармакокинетическом исследовании (N=16), проводившемся с участием подростков (в возрасте от 12 до 17 лет), фармакокинетика у подростков с массой тела от 40 до 60 кг при приеме эторикоксиба в дозе 60 мг один раз в сутки и у подростков с массой тела более 60 кг при приеме эторикоксиба в дозе 90 мг один раз в сутки была подобной фармакокинетике у взрослых при приеме эторикоксиба в дозе 90 мг один раз в сутки. Безопасность и эффективность эторикоксиба у детей не установлены.

Доклинические данные по безопасности

В доклинических исследованиях эторикоксиб продемонстрировал отсутствие генотоксичности. Эторикоксиб был неканцерогенным у мышей. У крыс возникали гепатоцеллюлярные аденомы и аденомы фолликулярных клеток щитовидной железы при дозах, более чем в 2 раза превышающих суточную дозу для человека [90 мг], исходя из системной экспозиции, при ежедневном введении на протяжении около 2 лет. Гепатоцеллюлярные аденомы и аденомы фолликулярных клеток щитовидной железы у крыс являются следствием специфического для этого вида животных механизма, связанного с индукцией ферментов CYP. У человека эторикоксиб не вызывает индукции печеночного фермента CYP3A.

У крыс гастроинтестинальная токсичность эторикоксиба повышалась при увеличении дозы и времени экспозиции. В 14-недельном исследовании токсичности эторикоксиб приводил к возникновению гастроинтестинальных язв при экспозициях, превышающих таковые у человека при применении терапевтических доз. В 53- и 106-недельном исследовании токсичности также наблюдалось возникновение гастроинтестинальных язв при экспозициях, сопоставимых с таковыми у человека при применении терапевтических доз. У собак патологические изменения со стороны почек и ЖКТ наблюдались при высоких экспозициях препарата.

Эторикоксиб был нетератогенным в исследованиях репродуктивной токсичности, проводившихся на крысах с применением дозы 15 мг/кг/сутки (приблизительно в 1,5 раза выше суточной дозы для человека [90 мг], исходя из показателя системной экспозиции). У кролей повышение частоты пороков со стороны сердечно-сосудистой системы, связанное с лечением, наблюдалось при уровнях экспозиции, которые ниже клинической экспозиции суточной дозы для человека (90 мг). Однако не наблюдалось мальформаций скелета плода, связанных с лечением. У крыс и кролей наблюдалось дозозависимое повышение постимплантационных потерь при экспозициях, превышающих в 1,5 раза и более экспозицию у человека.

Эторикоксиб проникает в молоко лактирующих крыс в концентрациях, приблизительно в 2 раза превышающих концентрации в плазме крови. Наблюдалось снижение массы тела у потомства, если кормящим самкам вводили эторикоксиб на протяжении периода лактации.



ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Препарат АРКОКСИА показан взрослым и подросткам в возрасте 16 лет и старше для ослабления симптомов при остеоартрите (ОА), ревматоидном артрите (РА), анкилозирующем спондилите, а также ослабления боли и признаков воспаления при остром подагрическом артрите.

Препарат АРКОКСИА показан взрослым и подросткам в возрасте 16 лет и старше для кратковременного лечения боли умеренной интенсивности вследствие проведения стоматологической операции.

Решение о назначении селективного ингибитора ЦОГ-2 должно основываться на оценке всех индивидуальных рисков для пациента.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗИРОВКА

Препарат АРКОКСИА принимают перорально. Препарат можно принимать независимо от приема пищи. Начало эффекта наступает быстрее, если препарат принимают перед приемом пищи, что следует учитывать при необходимости быстрого ослабления симптомов.

Поскольку риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений при применении эторикоксиба может повышаться при увеличении дозы и длительности применения, следует использовать минимальные эффективные дозы на протяжении максимально короткого периода времени. Следует периодически переоценивать необходимость облегчения симптомов и ответ на проводимое лечение, особенно у пациентов с остеоартритом.

Остеоартрит (ОА)

Эторикоксиб в дозировке 30 мг под торговым названием АРКОКСИА/ARCOXIA не представлен на рынке страны.

Рекомендуемая доза при остеоартрите составляет 30 мг эторикоксиба один раз в сутки. У некоторых пациентов, при недостаточном облегчении симптомов, увеличение дозы до 60 мг один раз в сутки может повысить эффективность.

При отсутствии улучшения эффекта следует рассмотреть вопрос о других возможных методах лечения.

Ревматоидный артрит (РА)

Рекомендованная доза – 60 мг 1 раз в сутки. У некоторых пациентов, при недостаточном облегчении симптомов, увеличение дозы до 90 мг 1 раз в сутки может усиливать терапевтический эффект. После того, как состояние пациента клинически стабилизируется, может быть целесообразным, снижение дозы до 60 мг один раз в сутки. В отсутствие увеличения терапевтического эффекта следует рассмотреть другие варианты лечения.

Анкилозирующий спондилит (АС)

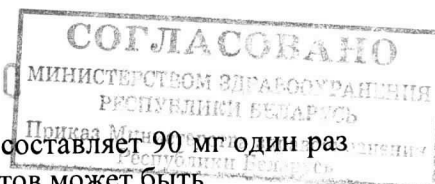
Рекомендованная доза – 60 мг 1 раз в сутки. У некоторых пациентов, при недостаточном облегчении симптомов, увеличение дозы до 90 мг 1 раз в сутки может усиливать терапевтический эффект. После того, как состояние пациента клинически стабилизируется, может быть целесообразным, снижение дозы до 60 мг один раз в сутки. В отсутствие увеличения терапевтического эффекта следует рассмотреть другие варианты лечения.

Состояния, сопровождающиеся острой болью

При состояниях, сопровождающихся острой болью, эторикоксиб следует применять только на протяжении периода острой симптоматики.

Острый подагрический артрит

Рекомендованная доза – 120 мг 1 раз в сутки. В клинических исследованиях лечения острого подагрического артрита эторикоксиб применяли на протяжении 8 дней.



Послеоперационная боль в стоматологии. Рекомендуемая доза составляет 90 мг один раз в сутки на протяжении максимум 3 дней. Для некоторых пациентов может быть необходимым дополнительное послеоперационное обезболивание в дополнение к препарату АРКОКСИА в течение трехдневного периода лечения.

Дозы, превышающие рекомендованные для каждого показания, либо не обладают дополнительной эффективностью, либо не изучались.

Поэтому:

- доза при ОА не должна превышать 60 мг в сутки;
- доза при РА и анкилозирующем спондилите не должна превышать 90 мг в сутки;
- доза при острой подагре не должна превышать 120 мг в сутки, а лечение проводится на протяжении максимум 8 дней;
- доза при острой боли после стоматологической операции не должна превышать 90 мг в сутки, а лечение проводится на протяжении максимум 3 дней.

Пациенты пожилого возраста

Нет необходимости в коррекции дозы для пациентов пожилого возраста. Как и при применении других препаратов у пациентов пожилого возраста, следует соблюдать осторожность.

Нарушение функции печени.

Независимо от показания к применению препарата, у пациентов с нарушениями функции печени легкой степени тяжести (5–6 баллов по шкале Чайлд – Пью) не следует превышать дозу 60 мг 1 раз в сутки. У пациентов с нарушениями функции печени умеренной степени тяжести (7–9 баллов по шкале Чайлд – Пью), независимо от показания к применению препарата, не следует превышать дозу 30 мг 1 раз в сутки.

Клинический опыт применения препарата ограничен, в частности у пациентов с нарушениями функции печени умеренной тяжести, поэтому рекомендовано соблюдать осторожность. Нет клинического опыта применения препарата у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (≥ 10 баллов по шкале Чайлд – Пью); поэтому препарат противопоказан для применения у таких пациентов.

Нарушение функции почек.

Нет необходимости в коррекции дозы препарата у пациентов с клиренсом креатинина ≥ 30 мл/мин. Противопоказано применение эторикоксиба у пациентов с клиренсом креатинина < 30 мл/мин.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Безопасность применения эторикоксиба оценивалась в клинических исследованиях, включающих 9295 участников, в том числе 6 757 пациентов с ОА, РА и хронической болью в пояснице (приблизительно 600 пациентов с ОА или РА получали лечение на протяжении года или дольше).

В клинических исследованиях профиль побочных реакций был одинаковым у пациентов с ОА или РА, которые применяли эторикоксиб на протяжении 1 года или дольше.

В клиническом исследовании пациенты с острым подагрическим артритом получали эторикоксиб в дозе 120 мг в сутки в течение 8 дней. Профиль побочных реакций в этом исследовании был, в целом, таким же, как в объединенных исследованиях ОА, РА и хронической боли в пояснице.

В программе безопасности для сердечно-сосудистой системы, которая включала данные 3 активно-контролируемых исследований, 17 412 пациентов с ОА или РА получали лечение эторикоксибом (60 мг или 90 мг) на протяжении, в среднем, 18 месяцев.

В клинических исследованиях острой послеоперационной боли, связанной с проведением стоматологической операции, в которых 614 пациентов получали лечение препаратом АРКОКСИА (90 мг или 120 мг), профиль побочных реакций был, в общем, подобным профилю в комбинированных исследованиях ОА, РА и хронической боли в пояснице.



О следующих побочных реакциях сообщалось с большей частотой при применении препарата, чем плацебо, в клинических исследованиях при участии пациентов с ОА, РА, хронической болью в пояснице или АС, которые применяли эторикоксиб в дозе 30 мг, 60 мг или 90 мг в течение 12 недель, в исследованиях программы MEDAL на протяжении 3,5 лет, в коротких исследованиях острой боли на протяжении 7 дней, а также в течение постмаркетингового периода.

Категория по частоте: Определяется для каждого термина побочной реакции по частоте, которая указана в базе данных клинических испытаний: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), неизвестно (невозможно установить по имеющимся данным).

Инфекции и инвазии: часто – альвеолярный остит; нечасто – гастроэнтерит, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящего тракта.

Со стороны системы крови и лимфатической системы: нечасто – анемия (преимущественно в результате желудочно-кишечного кровотечения), лейкопения, тромбоцитопения.

Со стороны иммунной системы: нечасто – реакции гиперчувствительности^{†в}, редко – ангионевротический отек, анафилактические/анафилактоидные реакции, включая шок[†].

Со стороны метаболизма и питания: часто – отеки/задержка жидкости; нечасто – снижение или усиление аппетита, увеличение массы тела.

Со стороны психики: нечасто – тревожность, депрессия, ухудшение умственной деятельности, галлюцинации[†]; редко – спутанность сознания[†], беспокойство[†].

Со стороны нервной системы: часто – головокружение, головная боль; нечасто – дисгевзия, бессонница, парестезия/гипестезия, сонливость.

Со стороны органов зрения: нечасто – нечеткость зрения, конъюнктивит.

Со стороны органов слуха и лабиринта: нечасто – звон в ушах, вертиго.

Со стороны сердца: часто – palpitation, аритмия[†]; нечасто – фибрилляция предсердий, застойная сердечная недостаточность, неспецифические изменения на ЭКГ, стенокардия[†], инфаркт миокарда[§], тахикардия[†];

Со стороны сосудистой системы: часто – гипертензия; нечасто – приливы крови, инсульт[§], транзиторные ишемические нарушения мозгового кровообращения, гипертонический криз[†], васкулит[†].

Со стороны респираторного тракта, органов грудной клетки и средостения: нечасто – кашель, диспноэ, носовое кровотечение; часто – бронхоспазм[†].

Со стороны желудочно-кишечного тракта: Очень часто – абдоминальная боль; часто – запор, метеоризм, гастрит, изжога/кислотный рефлюкс, диарея, диспепсия/ дискомфорт в эпигастрии, тошнота, рвота, эзофагит, язва в ротовой полости; нечасто – вздутие живота, изменение характера перистальтики кишечника, сухость во рту, гастродуоденальные язвы, пептические язвы, включая гастроинтестинальную перфорацию и кровотечение, синдром раздраженного кишечника, панкреатит[†].

Со стороны гепатобилиарного тракта: часто – повышение уровня АСТ, повышение уровня АЛТ; редко – гепатит[†]; редко – печеночная недостаточность[†], желтуха[†].

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: часто – экхимоз; нечасто – отек лица, зуд, сыпь, эритема[†], крапивница[†]; редко – синдром Стивенса – Джонсона[†], токсичный эпидермальный некролиз[†]; стойкая лекарственная эритема[†].

Со стороны скелетно-мышечной системы, соединительной ткани и костей: нечасто – спазмы/судороги мышц, скелетно-мышечная боль/скованность.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто – протеинурия, повышение уровня креатинина в сыворотке крови; почечная недостаточность /нарушение функции почек[†].

Общее состояние и нарушения, связанные со способом применения препарата: часто – астения/слабость, гриппоподобные симптомы; нечасто – боль в грудной клетке.



Обследования: нечасто – повышение уровня азота мочевины крови, повышение уровня креатинфосфокиназы, гиперкалиемия, повышение уровня мочевой кислоты; редко – снижение уровня натрия в крови.

‡ Эта побочная реакция была выявлена в ходе постмаркетингового наблюдения. Его зарегистрированная частота была оценена на основе самой высокой частоты, наблюдаемой в данных клинических испытаний, объединенных по показаниям и утвержденной дозе.

† Категория частоты «Редкой» была определена в соответствии с руководством «Краткая характеристика препарата» (SmPC) (ред. 2, сентябрь 2009 г.) на основе оценочной верхней границы 95% доверительного интервала для 0 событий с учетом количества пациентов, получавших лечение препаратом АРКОКСИА, в анализе данных фазы III, объединенных по дозам и показаниям (n = 15 470).

В Гиперчувствительность включает термины «аллергия», «лекарственная аллергия», «лекарственная гиперчувствительность», «гиперчувствительность», «гиперчувствительность неуточненная», «реакция гиперчувствительности» и «неспецифическая аллергия».

§ Исходя из анализа длительных плацебо- и активно-контролируемых клинических исследований, при применении селективных ЦОГ-2 ингибиторов существует повышенный риск возникновения серьезных артериальных тромбозов, включая инфаркт миокарда и инсульт. Исходя из имеющихся данных, маловероятно, что абсолютный риск возникновения таких явлений превышает 1 % на год (нечасто).

О следующих серьезных побочных реакциях сообщалось при применении НПВП, потому нельзя исключить возможность их возникновения при применении эторикоксиба: нефротоксичность, включая интерстициальный нефрит и нефротический синдром;

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Гиперчувствительность к действующему веществу или любому другому компоненту, входящему в состав препарата.
- Активные пептическая язва или желудочно-кишечное кровотечение.
- Пациенты, у которых возникали бронхоспазм, острый ринит, назальные полипы, ангионевротический отек, крапивница или другие аллергические реакции после применения ацетилсалициловой кислоты или НПВП, включая ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2).
- Период беременности и кормления грудью.
- Тяжелые нарушения функции печени (альбумин сыворотки крови <25 г/л или ≥10 баллов по шкале Чайлд – Пью).
- Установленный почечный клиренс креатинина <30 мл/мин.
- Дети и подростки в возрасте до 16 лет.
- Воспалительное заболевание кишечника.
- Застойная сердечная недостаточность (NYHA II–IV).
- Пациенты с артериальной гипертензией, у которых показатели артериального давления постоянно выше 140/90 мм рт. ст. и не контролируются в достаточной мере.
- Установленная ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических артерий и/или сердечно-сосудистое заболевание.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

В клинических исследованиях применение эторикоксиба в разовых дозах до 500 мг или многократный прием в дозах до 150 мг/сутки в течение 21 дня не сопровождалось

существенной токсичностью. Сообщалось об острой передозировке эторикоксибом, ХОТЯ В большинстве случаев о побочных реакциях не сообщалось. Наиболее часто наблюдаемые побочные реакции были совместимы с профилем безопасности эторикоксиба (например, реакции со стороны желудочно-кишечного тракта, кардиоренальные реакции).

В случае передозировки целесообразно применять обычные поддерживающие меры, такие как удаление неабсорбированного препарата из желудочно-кишечного тракта, вести клиническое наблюдение и, при необходимости, проводить поддерживающую терапию.

Эторикоксиб не диализируется при гемодиализе; неизвестно, диализируется ли препарат при перитонеальном диализе.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Влияние на желудочно-кишечный тракт

Сообщалось об осложнениях со стороны желудочно-кишечного тракта (перфорации, язвы или кровотечения), иногда с фатальным исходом, у пациентов, которые применяли эторикоксиб.

Рекомендовано с осторожностью применять НПВП при лечении пациентов с высоким риском развития осложнений со стороны ЖКТ (пациенты пожилого возраста, пациенты, которые одновременно применяют любой другой НПВП или ацетилсалициловую кислоту, пациенты с такими заболеваниями ЖКТ в анамнезе, как язва или желудочно-кишечное кровотечение).

Существует дополнительный риск возникновения побочных реакций со стороны ЖКТ (желудочно-кишечные язвы или другие осложнения со стороны ЖКТ) при одновременном применении эторикоксиба и ацетилсалициловой кислоты (даже в низких дозах). В длительных клинических исследованиях не наблюдалось выраженного отличия относительно безопасности для ЖКТ при применении селективного ингибитора ЦОГ-2 + ацетилсалициловая кислота и НПВП + ацетилсалициловая кислота.

Влияние на сердечно-сосудистую систему

Клинические исследования указывают на то, что применение селективных ингибиторов ЦОГ-2 может быть связано с риском возникновения тромботических осложнений (особенно инфаркта миокарда и инсульта), при сравнении с плацебо и некоторыми НПВП. Поскольку риск сердечно-сосудистых осложнений может повышаться при увеличении дозы и длительности применения эторикоксиба, препарат следует применять в минимальных эффективных дозах на протяжении максимально короткого периода времени.

Следует периодически переоценивать необходимость облегчения симптомов и ответ на проводимое лечение, особенно у пациентов с остеоартритом.

Пациентам с выраженными факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений (такими как артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, курение) следует проводить лечение эторикоксибом только после тщательного рассмотрения такой возможности.

Селективные ингибиторы ЦОГ-2 не являются заменителями аспирина для профилактики сердечно-сосудистых тромбоэмболических заболеваний, поскольку не оказывают действия на тромбоциты. Поэтому не следует прекращать применение антиагрегантных препаратов.

Влияние на почки

Почечные простагландины могут играть компенсаторную роль в поддержании перфузии почек. Поэтому при ослаблении почечной перфузии прием эторикоксиба может вызвать уменьшение образования простагландинов и вследствие этого – снижение почечного кровотока и ослабление функции почек. Риск такой реакции наиболее высок у пациентов с уже имеющимся значительным ослаблением функции почек, некомпенсированной сердечной недостаточностью или циррозом. Следует рассмотреть возможность контроля почечной функции у таких пациентов.



Задержка жидкости, отеки и артериальная гипертензия.

Как и при применении других препаратов, ингибирующих синтез простагландинов, у некоторых пациентов, принимающих эторикокиб, наблюдались задержка жидкости, отеки и артериальная гипертензия. Все НПВП, включая эторикокиб, могут приводить к возникновению или рецидиву застойной сердечной недостаточности. С осторожностью препарат назначают пациентам, у которых в анамнезе сердечная недостаточность, нарушение функции левого желудочка или артериальная гипертензия, а также пациентам с отеками, возникшими по любой другой причине. При клинических признаках ухудшения состояния таких пациентов следует применить соответствующие меры, включая отмену эторикокиба.

Применение эторикокиба, особенно в высоких дозах, может сопровождаться более частой и тяжелой артериальной гипертензией, чем применение некоторых других НПВП и селективных ингибиторов ЦОГ-2. Поэтому гипертензия должна быть под контролем перед началом лечения эторикокибом, а также следует уделить особое внимание контролю артериального давления во время лечения эторикокибом. Артериальное давление (АД) следует контролировать в течение 2 недель после начала лечения, а затем – периодически. Если АД значительно повышается, следует рассмотреть возможность альтернативного лечения.

Влияние на печень

Приблизительно у 1 % пациентов, получавших лечение эторикокибом в дозах 30 мг, 60 мг и 90 мг в сутки в клинических исследованиях продолжительностью до одного года, наблюдалось повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспартатаминотрансферазы (АСТ) (приблизительно в три и более раза по сравнению с верхней границей нормы).

Следует наблюдать за состоянием всех пациентов с симптомами и/или признаками нарушения функции печени, а также пациентов с патологическими показателями функции печени. При признаках нарушения функции печени или при стойких патологических изменениях показателей функции печени (в три раза выше верхнего предела нормы) эторикокиб следует отменить.

Общие указания

Если в течение лечения у пациента наблюдается ухудшение функции какой-либо системы органов, указанных выше, следует предпринять соответствующие меры и рассмотреть вопрос об отмене эторикокиба. Соответствующее медицинское наблюдение следует проводить при применении эторикокиба у пациентов пожилого возраста и у пациентов с нарушением функции почек, печени или сердца.

С осторожностью следует начинать лечение эторикокибом пациентам с дегидратацией. Рекомендовано провести регидратацию перед началом применения эторикокиба.

О возникновении серьезных кожных реакций, в некоторых случаях с фатальным исходом, в том числе эксфолиативного дерматита, синдрома Стивенса – Джонсона и токсичного эпидермального некролиза, очень редко сообщалось при применении НПВП и некоторых селективных ингибиторов ЦОГ-2 во время постмаркетингового наблюдения. Самый высокий риск возникновения таких реакций в начале терапии, с началом проявлений, в большинстве случаев, в течение первого месяца лечения. Сообщалось о серьезных реакциях гиперчувствительности (таких как анафилаксия и ангионевротический отек) у пациентов, применяющих эторикокиб. Некоторые селективные ингибиторы ЦОГ-2 могут повышать риск возникновения кожных реакций у пациентов с аллергической реакцией к какому-либо препарату в анамнезе. Эторикокиб следует отменить при первых проявлениях сыпи на коже, повреждений слизистой оболочки или других признаков гиперчувствительности.

Эторикокиб может маскировать проявления лихорадки или других признаков инфекции. С осторожностью назначают одновременно эторикокиб и варфарин или другие пероральные антикоагулянты.

Применение эторикоксиба, как и других препаратов, ингибирующих ЦОГ и синтез простагландинов, не рекомендовано женщинам, которые планируют беременность. В состав препарата АРКОКСИА входит лактоза. Пациенты с такими редкими врожденными заболеваниями, как непереносимость галактозы, дефицит лактазы Лаппа и мальабсорбция глюкозы-галактозы, не должны применять этот препарат.

ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИЯ ГРУДЬЮ

Беременность. Применение эторикоксиба, как и других препаратов, ингибирующих ЦОГ-2, не рекомендовано женщинам, которые планируют беременность.

Нет клинических данных о применении эторикоксиба в период беременности. В исследованиях на животных наблюдалась репродуктивная токсичность. Потенциальный риск у женщин в период беременности неизвестен. Применение эторикоксиба в течение последнего триместра беременности, как и других препаратов, ингибирующих синтез простагландинов, может приводить к отсутствию сокращений матки и преждевременному закрытию боталлова протока.

Сообщалось о случаях нарушения функции почек плода, что приводило к уменьшению объема околоплодных вод (олигогидрамнион) у беременных женщин, получавших нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) на 20-й неделе беременности или позже. В некоторых случаях это может привести к нарушению функции почек у новорожденного. Такие эффекты могут возникать вскоре после начала лечения НПВП; олигогидрамнион часто обратим после прекращения лечения.

Применение эторикоксиба противопоказано в период беременности. Если беременность наступила в период лечения, эторикоксиб следует отменить.

Лактация. Неизвестно, проникает ли эторикоксиб в грудное молоко у женщин. Известно, что у крыс препарат выделяется с молоком. Женщины, которые применяют эторикоксиб, не должны кормить грудью.

ПРИМЕНЕНИЕ У ДЕТЕЙ

Противопоказано применение эторикоксиба у детей и подростков в возрасте до 16 лет.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ АВТОТРАНСПОРТОМ И ДРУГИМИ МЕХАНИЗМАМИ

Пациенты, у которых во время применения эторикоксиба возникает головокружение, вертиго или сонливость, не должны управлять автотранспортом и механизмами.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Фармакодинамические взаимодействия

Пероральные антикоагулянты. У пациентов, состояние которых стабилизировано постоянным применением варфарина, прием эторикоксиба в дозе 120 мг в сутки сопровождается увеличением приблизительно на 13 % протромбинового времени Международного нормализованного отношения (МНО). Поэтому у пациентов, получающих пероральные антикоагулянты, следует часто проверять показатели протромбинового времени МНО, особенно в первые дни приема эторикоксиба или при изменении его дозы.

Диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и антагонисты ангиотензина II. НПВП могут ослаблять эффект диуретиков и других антигипертензивных препаратов. У некоторых пациентов с нарушением функции почек (например, у пациентов с дегидратацией или у пожилых пациентов с ослабленной функцией почек) одновременное применение ингибитора АПФ или антагониста ангиотензина II и препаратов, ингибирующих ЦОГ, может приводить к последующему



ухудшению функции почек, включая возможную острую почечную недостаточность, что обычно носит обратимый характер. Следует помнить о возможности возникновения таких взаимодействий у пациентов, которые применяют эторикокиб одновременно с ингибиторами АПФ или с антагонистами ангиотензина II. Поэтому такую комбинацию следует назначать с осторожностью, особенно пациентам пожилого возраста. Следует провести адекватную гидратацию и рассмотреть вопрос о проведении мониторинга функции почек в начале комбинированного лечения, а также с определенной периодичностью в дальнейшем.

Ацетилсалициловая кислота. В исследовании при участии здоровых добровольцев, в условиях равновесного состояния, применение эторикокиба в дозе 120 мг 1 раз в сутки не влияло на антиагрегантную активность ацетилсалициловой кислоты (81 мг 1 раз в сутки). Эторикокиб можно назначать одновременно с ацетилсалициловой кислотой, применяющейся в дозах для профилактики сердечно-сосудистых осложнений (низкие дозы). Однако одновременное применение низких доз ацетилсалициловой кислоты и эторикокиба может приводить к повышению частоты возникновения язв ЖКТ или других осложнений по сравнению с монотерапией эторикокибом. Не рекомендовано одновременное применение эторикокиба с ацетилсалициловой кислотой в дозах, превышающих установленные для профилактики сердечно-сосудистых осложнений, а также с другими НПВП.

Циклоспорин и такролимус. Хотя взаимодействие эторикокиба с этими препаратами не изучалось, одновременное применение НПВП с циклоспоринами и такролимусом может усиливать нефротоксический эффект последних. Следует контролировать функцию почек при одновременном применении эторикокиба с любым из этих препаратов.

Фармакокинетические взаимодействия

Влияние эторикокиба на фармакокинетику других препаратов

Литий. НПВП ослабляют выведение лития почками, тем самым повышая уровни лития в плазме крови. Если необходимо, проводят частый контроль уровней лития в крови и корректируют дозу лития на период одновременного применения этих препаратов, а также при прекращении применения НПВП.

Метотрексат. В двух исследованиях изучались эффекты эторикокиба при применении в дозах 60 мг, 90 мг и 120 мг один раз в сутки в течение семи дней пациентами, которые получали один раз в неделю метотрексат в дозе от 7,5 мг до 20 мг при ревматоидном артрите. Эторикокиб в дозе 60 мг и 90 мг не влиял на концентрации в плазме крови и почечный клиренс метотрексата. В одном исследовании эторикокиб в дозе 120 мг не влиял на показатели метотрексата, но в другом исследовании концентрация метотрексата в плазме крови повышалась на 28 %, а почечный клиренс метотрексата снижался на 13 %. При одновременном применении эторикокиба и метотрексата следует проводить соответствующий мониторинг относительно токсичности метотрексата.

Пероральные контрацептивы. Эторикокиб в дозе 60 мг при одновременном применении с пероральными контрацептивами, содержащими 35 мкг этинилэстрадиола и 0,5–1 мг норэтиндрона, в течение 21 дня приводил к повышению AUC_{0-24} этинилэстрадиола на 37 %. Эторикокиб в дозе 120 мг при применении с вышеуказанными пероральными контрацептивами одновременно или с интервалом в 12 часов повышал в равновесном состоянии значение AUC_{0-24} этинилэстрадиола на 50–60 %. О таком повышении концентрации этинилэстрадиола следует помнить при выборе перорального контрацептива, который будет применяться одновременно с эторикокибом. Повышение экспозиции этинилэстрадиола может увеличивать частоту возникновения побочных реакций, связанных с применением пероральных контрацептивов (например, тромбозом болия вен у женщин группы риска).

Гормонозамещающая терапия. Прием 120 мг эторикокиба с гормонозамещающими препаратами, включающими конъюгированные эстрогены (Премарин™ 0,625 мг), в течение 28 дней увеличивает средний показатель AUC_{0-24} в равновесном состоянии

неконъюгированного эстрогена (на 41 %), эквилина (на 76 %) и 17- β -эстрадиола (на 22 %). Влияние доз эторикоксиба, рекомендованных для длительного применения (30, 60 и 90 мг), не изучалось.

Эторикоксиб в дозе 120 мг снижал менее чем на половину экспозицию (AUC_{0-24}) эстрогенных компонентов препарата Премарин по сравнению с монотерапией препаратом Премарин; дозу последнего повышали с 0,625 до 1,25 мг. Клиническое значение таких повышений неизвестно, а более высокие дозы препарата Премарин в комбинации с эторикоксибом не изучались. Следует принимать во внимание такие повышения концентрации эстрогенов при выборе гормонального препарата для применения в период постменопаузы при одновременном применении эторикоксиба, поскольку повышение экспозиции эстрогенов может повышать риск возникновения побочных реакций при заместительной гормонотерапии.

Преднизон/преднизолон. В исследованиях взаимодействия с препаратами, эторикоксиб не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику преднизона/преднизолон.

Дигоксин. При применении эторикоксиба в дозе 120 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней здоровыми добровольцами не наблюдалось влияния на показатель AUC_{0-24} в равновесном состоянии и на выведение дигоксина почками. Наблюдалось увеличение показателя C_{max} дигоксина (приблизительно на 33 %). Такое повышение, как правило, не является существенным для большинства пациентов. Однако следует наблюдать за состоянием пациентов с высоким риском относительно токсичного действия дигоксина при одновременном применении эторикоксиба и дигоксина.

Влияние эторикоксиба на препараты, метаболизирующиеся сульфотрансферазами.

Эторикоксиб является ингибитором активности человеческой сульфотрансферазы, в частности SULT1E1, а также может повышать концентрации этинилэстрадиола в сыворотке крови. Поскольку в настоящее время мало данных о влиянии различных сульфотрансфераз, а клиническая значимость для применения многих препаратов еще изучается, целесообразно с осторожностью назначать эторикоксиб одновременно с другими препаратами, которые метаболизируются, главным образом, человеческими сульфотрансферазами (например, пероральный сальбутамол и миноксидил).

Влияние эторикоксиба на препараты, метаболизирующиеся изоферментами системы CYP.

Исходя из данных исследований *in vitro*, не ожидается ингибирование эторикоксибом цитохромов P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4. В исследовании при участии здоровых добровольцев ежедневное применение эторикоксиба в дозе 120 мг не оказывало влияния на активность печеночного CYP3A4, что установлено по эритромициновому дыхательному тесту.

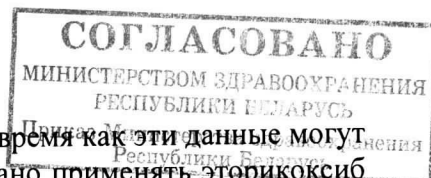
Влияние других препаратов на фармакокинетику эторикоксиба

Основной путь метаболизма эторикоксиба зависит от ферментов системы CYP. CYP3A4 способствует метаболизму эторикоксиба *in vivo*. Исследования *in vitro* указывают на то, что CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 и CYP2C19 также могут катализировать основной путь метаболизма, но их количественные характеристики не изучались *in vivo*.

Кетоконазол. Кетоконазол является мощным ингибитором CYP3A4. При применении здоровыми добровольцами в дозах 400 мг 1 раз в сутки в течение 11 дней кетоконазол не оказывал клинически существенного влияния на фармакокинетику разовой дозы эторикоксиба 60 мг (увеличение AUC на 43 %).

Вориконазол и миконазол. Совместное применение либо перорального вориконазола, либо миконазола орального геля для местного применения, (сильные ингибиторы CYP3A4), с эторикоксибом вызывало небольшое увеличение экспозиции эторикоксиба, но не считается клинически значимым на основании опубликованных данных.

Рифампицин. Одновременное применение эторикоксиба и рифампицина (мощного индуктора ферментов CYP) приводило к снижению концентраций эторикоксиба в плазме крови на 65 %. Такое взаимодействие может сопровождаться рецидивом симптомов, если



эторикоксиб применяют одновременно с рифампицином. В то время как эти данные могут указывать на необходимость повышения дозы, не рекомендовано применять эторикоксиб в дозах, которые превышают указанные для каждого показания, поскольку не изучалось комбинированное применение рифампицина и эторикоксиба в таких дозах.

Антациды. Антацидные препараты не оказывают клинически значимого влияния на фармакокинетику эторикоксиба.

УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 60 мг, 90 мг и 120 мг.

По 7 таблеток в блистере из пленки ПВХ и алюминиевой фольги. По 1 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить в недоступном для детей месте, при температуре не выше 30°C.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года. Не использовать препарат по истечении срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

«Мерк Шарп и Доум Б.В.», Нидерланды (адрес: Ваардервег 39, 2031 БН Хаарлем, Нидерланды / Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, the Netherlands).

ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Органон Централ Ист ГмбХ, Вейштрассе 20, 6006 Люцерн, Швейцария.
Organon Central East GmbH, Weyrstrasse 20, 6006 Luzern, Switzerland.