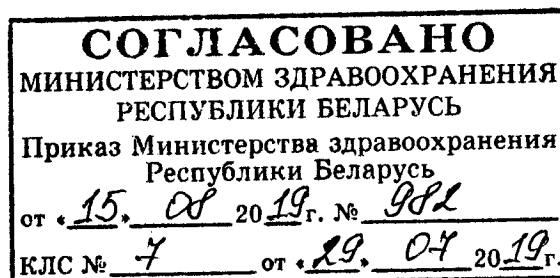


МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ



ИНСТРУКЦИЯ

(информация для специалистов)

по медицинскому применению лекарственного средства Артроксиб

Торговое название: Артроксиб

Международное непатентованное название: эторикоксиб (etoricoxib)

Описание:

Таблетки по 30 мг: белые, круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой с гравировкой «E9OX» на одной стороне и «30» на другой стороне;

Таблетки по 60 мг: белые, круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой с гравировкой «E9OX» на одной стороне и «60» на другой стороне;

Таблетки по 90 мг: белые, круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой с гравировкой «E9OX» на одной стороне и «90» на другой стороне;

Таблетки по 120 мг: белые, круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой с гравировкой «E9OX» на одной стороне и «120» на другой стороне.

Состав лекарственного средства:

одна таблетка содержит:

активное вещество: эторикоксиба 30 мг, 60 мг, 90 мг или 120 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, кроскармеллоза натрия, магния стеарат, кальция гидрофосфат безводный; *состав оболочки:* гипромеллоза, титана диоксид (E171), триацетин, лактоза моногидрат.

Форма выпуска: таблетки, покрытые оболочкой

Фармакотерапевтическая группа: Нестероидные противовоспалительные и противоревматические средства. Коксибы.

Код АТХ: M01AH05

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

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 провоспалительными импульсами и рассматривается как основной фактор, отвечающий за синтез простагландинных 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 заживлении язв. ЦОГ-2 была идентифицирована в ткани вокруг язвы желудка у человека, но значение для заживления язвы не установлено.

Фармакокинетика

Всасывание

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 натощак. Среднее геометрическое значение AUC_{0-24} составляет 37,8 мкг•ч/мл. Фармакокинетика в пределах терапевтических доз носит линейный характер.

При приеме эторикоксиба в дозе 120 мг во время еды (еда с высоким содержанием жиров) не наблюдалось клинически значимого влияния на скорость абсорбции. Скорость абсорбции изменялась, что характеризовалось увеличением T_{max} на 2 часа. Такие данные не рассматриваются как клинически значимые. В клинических исследованиях эторикоксиб применялся 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 кроликов, а также через гематоэнцефалический барьер у крыс.

Метаболизм

Эторикоксиб экстенсивно метаболизируется, менее 1 % дозы выводится с мочой в виде исходного препарата. Основным путем метаболизма - это формирование б'-гидроксиметил производного 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'-карбоксии-ацетил-эторикоксиб, сформированный дальнейшим окислением б'-гидроксиметил производного. 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 коэффициентом накопления около 2, что соответствует периоду полувыведения около 22 часов. После внутривенного введения дозы 25 мг плазменный клиренс составляет около 50 мл/мин.

Отдельные группы пациентов

Пожилой возраст

Фармакокинетика у лиц пожилого возраста (65 лет и старше) не отличается от таковой у более молодых пациентов.

Пол

Фармакокинетика эторикоксиба сходна 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 один раз в сутки 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, находящихся на гемодиализе, незначительно отличается от таковой у здоровых пациентов. Гемодиализ незначительно влияет на выведение препарата (клиренс диализа составляет около 50 мл/мин).

Согласовано
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

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.

Показания к применению

Для ослабления симптомов при остеоартрите (ОА), ревматоидном артрите (РА), анкилозирующем спондилите, а также ослабления боли и признаков воспаления при остром подагрическом артрите.

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

Лекарственное средство Артроксиб принимают внутрь, 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 проводить повторную оценку необходимости облегчения симптомов и ответа на проводимое лечение, особенно у пациентов с остеоартритом.

Остеоартрит (ОА)

Рекомендуемая доза составляет 30 мг - 1 раз в сутки. При недостаточной эффективности лечения допускается повышение дозы до 60 мг 1 раз в сутки. При отсутствии улучшения эффекта следует рассмотреть вопрос о других возможных методах лечения.

Ревматоидный артрит (РА)

Рекомендуемая доза составляет 60 мг один раз в сутки. У некоторых пациентов при недостаточной эффективности лечения повышение дозы до 90 мг один раз в сутки может усилить терапевтический эффект. При достижении клинической стабилизации, может

быть целесообразным снижением дозы до 60 мг один раз в сутки. При отсутствии улучшения эффекта следует рассмотреть вопрос о других возможных методах лечения.

Анкилозирующий спондилит (АС)

Рекомендуемая доза составляет 60 мг один раз в сутки. У некоторых пациентов при недостаточной эффективности лечения повышение дозы до 90 мг один раз в сутки может усилить терапевтический эффект. При достижении клинической стабилизации, может быть целесообразным снижением дозы до 60 мг один раз в сутки. При отсутствии улучшения эффекта следует рассмотреть вопрос о других возможных методах лечения.

Состояния, сопровождающиеся острой болью

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

Острый подагрический артрит

Рекомендуемая 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.

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.

Особые группы пациентов

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.

Печеночная недостаточность

Независимо от показания к применению препарата, у пациентов с легкими нарушениями функции печени (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью) не следует превышать дозу 60 мг 1 раз в сутки. У пациентов с умеренными нарушениями функции печени (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью), независимо от показания к применению препарата, не следует превышать дозу 60 мг 1 раз в 2 дня; также можно рассмотреть вопрос о применении препарата в дозе 30 мг 1 раз в сутки.

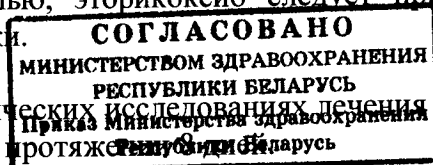
Клинический опыт применения препарата ограничен, в частности у пациентов с умеренными нарушениями функции печени, поэтому рекомендовано соблюдать осторожность. Отсутствует клинический опыт применения препарата у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (≥ 10 баллов по шкале Чайлд-Пью), поэтому препарат противопоказан для применения у таких пациентов.

Почечная недостаточность

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.

Дети

Эторикоксиб противопоказан детям и подросткам до 16 лет.



Побочное действие

Безопасность применения эторикоксиба оценивалась в клинических исследованиях, включающих 9295 участников, в том числе 6757 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.

Побочные реакции представлены по классам систем органов и частоте возникновения: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (невозможно установить по имеющимся данным).

Инфекционные и паразитарные заболевания: часто - альвеолярный остит, нечасто - гастроэнтерит, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящего тракта.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: нечасто - нейтропения (преимущественно в результате желудочно-кишечного кровотечения), лейкопения, тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы: нечасто - реакции гиперчувствительности; редко - ангионевротический отек, анафилактические/анафлактоидные реакции, включая шок.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: часто - отеки/задержка жидкости; нечасто - снижение или усиление аппетита, увеличение массы тела.

Нарушения психики: нечасто - тревожность, депрессия, ухудшение умственной деятельности; редко - спутанность сознания, галлюцинации.

Нарушения со стороны нервной системы: часто - головокружение, головная боль; нечасто - дисгевзия, бессонница, парестезия/гипестезия, сонливость.

Нарушения со стороны органа зрения: нечасто - нечеткость зрения, конъюнктивит.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: нечасто - звон в ушах, вертиго.

Нарушения со стороны сердца: часто - пальпитация, аритмия; нечасто - фибрилляция предсердий, тахикардия, застойная сердечная недостаточность, неспецифические изменения на ЭКГ, стенокардия, инфаркт миокарда*.

Нарушения со стороны сосудов: часто - гипертензия; нечасто - приливы крови, инсульт*, транзиторные ишемические нарушения мозгового кровообращения, гипертонический криз, васкулит.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто - бронхоспазм; нечасто - кашель, диспноэ, носовое кровотечение.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто - абдоминальная боль; часто - запор, метеоризм, гастрит, изжога/кислотный рефлюкс, диарея, диспепсия/ощущение дискомфорта в эпигастральной области, 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.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто - повышение уровня АЛТ, повышение уровня АСТ; редко - гепатит, печеночная недостаточность, желтуха.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто - экхимоз; нечасто - отек лица, зуд, сыпь, эритема, крапивница; редко - синдром Стивенса-Джонсона, токсичный эпидермальный некролиз, стойкая лекарственная эритема.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: нечасто - спазмы/судороги мышц, скелетно-мышечная боль/скованность.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто - протеинурия, повышение уровня креатинина в сыворотке крови, нарушение функции почек, включая

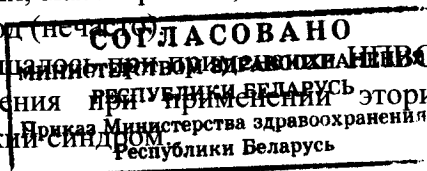
почечную недостаточность, которая обычно носит обратимый характер после прекращения лечения.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто - астения/слабость, гриппоподобные симптомы; нечасто - боль в грудной клетке.

Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований: нечасто - повышение концентрации азота мочевины крови, повышение концентрации креатинфосфокиназы, гиперкалиемия, повышение концентрации мочевой кислоты; редко - снижение концентрации натрия в крови.

* - 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 (не чаще 19).

О следующих серьезных побочных реакциях сообщалось при применении эторикоксиба: нефротоксичность, включая нефрит и нефротический синдром.



Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу или другим компонентам препарата;
- активная пептическая язва или активное желудочно-кишечное кровотечение;
- пациенты, у которых возникали бронхоспазм, острый ринит, назальные полипы, ангионевротический отек, крапивница или другие аллергические реакции после применения ацетилсалициловой кислоты или НПВС, 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.

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: НПВС 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 эторикоксиб 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 возможность проведения 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 эторикоксиба в дозе 120 мг 1 раз в сутки не влияло на антиагрегантную активность ацетилсалициловой кислоты (81 мг 1 раз в сутки). Эторикоксиб можно назначать одновременно с ацетилсалициловой кислотой, применяющейся в дозах для профилактики сердечно-сосудистых осложнений (низкие дозы). Однако одновременное применение низких доз ацетилсалициловой кислоты и эторикоксиба может приводить к повышению частоты возникновения язв ЖКТ или других осложнений по сравнению с монотерапией эторикоксибом. Не рекомендовано одновременное применение эторикоксиба и ацетилсалициловой кислоты в дозах, превышающих установленные для профилактики сердечно-сосудистых осложнений, а также с другими НПВС.

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

Фармакокинетические взаимодействия

Влияние эторикоксиба на фармакокинетику других лекарственных средств

Литий: НПВС снижают выведение лития почками, тем самым повышая уровни лития в плазме крови. При необходимости проводят тщательный контроль концентрации лития в крови и корректируют дозу лития на период одновременного применения этих препаратов, а также при прекращении применения НПВС.

Метотрексат: В двух исследованиях изучались эффекты эторикоксиба 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. Эторикоксиб в дозе 60 мг и 90 мг не влиял на концентрации в плазме крови и почечный клиренс метотрексата. В одном исследовании эторикоксиб 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 эторикоксиба и метотрексата следует проводить соответствующий мониторинг относительно токсичности метотрексата.

Пероральные контрацептивы: Эторикоксиб 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 AUC₀₋₂₄ этинилэстрадиола на 37 %. Эторикоксиб в дозе 120 мг при применении с вышеуказанными пероральными контрацептивами одновременно или с интервалом в 12 часов повышал в равновесном состоянии значение AUC₀₋₂₄ этинилэстрадиола на 50-60 %. О таком повышении концентрации этинилэстрадиола следует помнить при выборе перорального контрацептива, который будет применяться одновременно с эторикоксибом. Повышение экспозиции этинилэстрадиола может увеличивать частоту возникновения побочных реакций, связанных с применением пероральных контрацептивов (например, тромбоз вен у женщин группы риска).

Гормонозамещающая терапия: Прием 120 мг эторикоксиба с гормонозамещающими препаратами, включающими конъюгированные эстрогены (Премарин™ 0,625 мг), в течение 28 дней увеличивает средний показатель AUC₀₋₂₄ 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 (AUC₀₋₂₄) 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 обратить внимание на такие повышения концентрации эстрогенов при выборе альтернативного препарата для применения в период постменопаузы при одновременном применении эторикоксиба, поскольку повышение экспозиции эстрогенов может вызвать возникновение побочных реакций при заместительной гормонотерапии.

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

Дигоксин: При применении эторикоксиба в дозе 120 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней здоровыми добровольцами не наблюдалось влияния на показатель AUC₀₋₂₄ 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

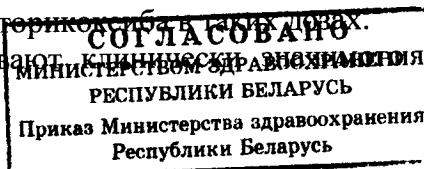
Основной путь метаболизма эторикоксиба зависит от ферментов системы CYP. CYP3A4 способствует метаболизму эторикоксиба *in vivo*. Исследования *in vitro* указывают на то,

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 %).

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 этих дозах.

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



Меры предосторожности

Влияние на желудочно-кишечный тракт

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

Рекомендовано с осторожностью применять НПВС при лечении пациентов с высоким риском развития осложнений со стороны ЖКТ (пациенты, которые одновременно применяют любое другое НПВС 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 наблюдались выраженного отличия относительно безопасности для ЖКТ при применении селективного ингибитора ЦОГ-2 + ацетилсалициловая кислота и НПВС + ацетилсалициловая кислота.

Влияние на сердечно-сосудистую систему

Клинические испытания 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 проводить повторную оценку необходимости 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 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 НПВС, 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 НПВС и селективных ингибиторов ЦОГ-2. Поэтому гипертензия должна быть под контролем перед началом лечения эторикокибом, а также **следует уделять 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 испытаниях 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 НПВС 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.

Эторикоксиб может подавлять проявления лихорадки или других признаков воспаления. С осторожностью назначают одновременно эторикоксиб 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 Артроксиб входит лактоза. Пациенты с такими редкими врожденными заболеваниями, как непереносимость галактозы, дефицит лактазы Лаппа и мальабсорбция глюкозы-галактозы, не должны применять этот препарат.

Применение при беременности и в период кормления грудью

Беременность

Применение эторикоксиба, как и других препаратов, ингибирующих ЦОГ-2, не рекомендовано женщинам, которые планируют беременность. Отсутствуют клинические данные 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. Применение эторикоксиба противопоказано в период беременности. Если беременность наступила в период лечения эторикоксибом следует отменить.

СОГЛАСОВАНО
Министерством здравоохранения
Республики Беларусь
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

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.

Влияние на способность управлять автомобилем и потенциально опасными механизмами

Не проводились исследования относительно влияния эторикоксиба на способность управлять автотранспортом и механизмами. Пациенты, у которых во время применения эторикоксиба возникает головокружение, вертиго или сонливость, не должны управлять автотранспортом и механизмами.

Упаковка

Таблетки, покрытые оболочкой, 30 мг, 60 мг и 90 мг.

По 14 или 15 таблеток в контурной ячейковой упаковке из двухслойной пленки PVC/PVDC (поливинилхлорид/поливинилиденхлорид) и гибкой упаковки на основе алюминиевой фольги. По 2 контурные ячейковые упаковки с инструкцией по медицинскому применению в картонной пачке.

Таблетки, покрытые оболочкой, 120 мг.

По 14 или 15 таблеток в контурной ячейковой упаковке из двухслойной пленки PVC/PVDC (поливинилхлорид/поливинилиденхлорид) и гибкой упаковки на основе алюминиевой фольги. По 1 контурной ячейковой упаковке с инструкцией по медицинскому применению в картонной пачке.

Условия хранения

Хранить в защищенном от света и влаги месте при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

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

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Предприятие-производитель

Государственное предприятие «АКАДЕМФАРМ»
220141, г. Минск, ул. академика В.Ф. Купревича,
д. 5, корп.3, Республика Беларусь,
тел./факс 8(017) 268-63-64

