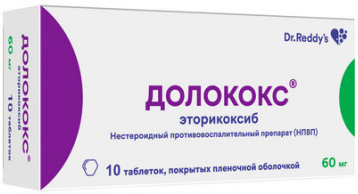
Инструкция по применению
Долококс Таблетки 60 мг 10 шт

Характеристики

Форма выпуска: Таблетки
Страна: Индия
Производитель: Др.Реддис
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Эторикоксиб
Количество в упаковке: 10
Дозировка действующего вещества: 60 мг



Описание

Двояковыпуклые таблетки яблоковидной формы, покрытые пленочной оболочкой сероголубого цвета, с гравировкой «97» на одной стороне и «J» на другой. На поперечном разрезе видны два слоя: ядро почти белого цвета и оболочка сероголубого цвета.

Действующее вещество

Эторикоксиб

Состав

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 60 мг, содержит: Действующее вещество: эторикоксиб – 60,000 мг. Вспомогательные вещества: кальция гидрофосфат безводный – 52,500 мг, целлюлоза микрокристаллическая (тип 102) – 75,500 мг, кроскармеллоза натрия – 3,000 мг, магния стеарат – 9,000 мг. Состав оболочки: Опадрай II зеленый 32K510001 (гипромеллоза – 40,00%, лактозы моногидрат – 28,00%, титана диоксид (E171) – 23,10%, триацетин – 8,00%, алюминиевый лак на основе индигокармина (FD&C синий № 2) (E132) (11%-14%) – 0,60%, железа оксид желтый (E172) – 0,30%) – 4,000 мг, Опадрай прозрачный 02K19253 (гипромеллоза – 90,00%, триацетин – 10,00%) – 1,020 мг.

Форма выпуска

Таблетки

Фармакокинетика

Всасывание Эторикоксиб быстро всасывается при приеме внутрь. Абсолютная биодоступность при приеме внутрь составляет около 100%. При применении препарата у взрослых натощак в дозе 120 мг один раз в сутки до достижения равновесного состояния максимальная концентрация (Cmax) составляет 3,6 мкг/мл. Время достижения максимальной концентрации (Tcmax) в плазме крови – 1 ч после приема препарата. Средняя геометрическая AUC0-24ч – 37,8 мкг·ч/мл. Фармакокинетика эторикоксиба 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 степень абсорбции. Скорость абсорбции изменялась, что приводило к снижению Cmax на 36% и увеличению TCmax на 2 ч. Данные результаты не считаются клинически значимыми. В клинических исследованиях эторикоксиб применялся независимо от приема пищи. Распределение Эторикоксиб приблизительно на 92% связывается с белками плазмы крови у человека при концентрациях 0,05-5 мкг/мл. Объем распределения в равновесном состоянии (Vdss) у человека составляет около 120 л. Эторикоксиб проникает через плацентарный барьер и гематоэнцефалический барьер. Метаболизм Эторикоксиб интенсивно метаболизируется. Менее 1% эторикоксиба выводится почками в неизмененном виде. Основной путь метаболизма – образование 6'-гидроксиметилэторикоксиба, катализируемое ферментами системы цитохромов. CYP3A4, по-видимому, участвует в метаболизме эторикоксиба in vivo. Исследования in vitro указывают, что изоферменты CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 и CYP2C19 также могут катализировать основной путь метаболизма, но их количественное воздействие in vivo не изучалось. У человека идентифицировано 5 метаболитов эторикоксиба. Основным метаболитом является 6'-карбоксиацетилэторикоксиб, образующийся при дополнительном окислении 6'-гидроксиметилэторикоксиба. Эти основные метаболиты не обладают заметной активностью, либо являются слабыми ингибиторами ЦОГ-2. Ни один из этих метаболитов не ингибирует ЦОГ-1. Выведение При однократном внутривенном введении здоровым добровольцам меченого радиоактивного эторикоксиба в дозе 25 мг 70% радиоактивности обнаруживалось в моче и 20% – в кале, преимущественно в виде метаболитов. Менее 2% обнаруживалось в неизмененном виде. Выведение эторикоксиба происходит в основном путем метаболизма с последующим выведением через почки. Равновесные концентрации эторикоксиба при ежедневном приеме 120 мг достигаются через 7 суток с коэффициентом кумуляции около 2, что соответствует периоду полувыведения около 22 ч. Плазменный клиренс после внутривенного введения 25 мг составляет приблизительно 50 мл/мин. Особые группы пациентов Пациенты пожилого возраста Фармакокинетика у пожилых (65 лет и старше) сопоставима с фармакокинетикой у

молодых. Пол Фармакокинетика эторикоксиба сходна у мужчин и женщин. Печеночная недостаточность У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени тяжести (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью) прием эторикоксиба в дозе 60 мг один раз в сутки сопровождался увеличением среднего значения AUC приблизительно на 16% по сравнению со здоровыми лицами, принимавшими препарат в той же дозе. У пациентов с нарушениями функции печени средней степени тяжести (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью), принимавших эторикоксиб в дозе 60 мг через день, среднее значение AUC было таким же, как у здоровых лиц, принимавших эторикоксиб ежедневно в той же дозе. Эторикоксиб в дозе 30 мг один раз в день не изучался в данной популяции. Данные клинических и фармакокинетических исследований у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (≥10 баллов по шкале Чайлд-Пью) отсутствуют. Почечная недостаточность Фармакокинетические показатели однократного применения эторикоксиба в дозе 120 мг у пациентов с нарушениями функции почек средней и тяжелой степени и пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ХПН), находящихся на гемодиализе, не отличались существенно от показателей у здоровых лиц. Гемодиализ незначительно влиял выведение (клиренс диализа – около 50 мл/мин) (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»). Дети Фармакокинетические параметры эторикоксиба у детей до 12 лет не изучались. В фармакокинетическом исследовании (n=16), проводившемся у 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 день и у подростков с массой тела более 60 кг при приеме эторикоксиба в дозе 90 мг один раз в день была аналогична фармакокинетике у взрослых при приеме эторикоксиба в дозе 90 мг один раз в день. Безопасность и эффективность эторикоксиба у детей не установлена (см. раздел «Способ применения и дозы»),

Показания

Лечение хронической боли в нижней части спины. Симптоматическая терапия остеоартрита, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, боли и воспаления, связанных с острым подагрическим артритом. Краткосрочная терапия умеренной острой боли после стоматологических операций. Решение о назначении селективного ингибитора ЦОГ-2 должно быть обосновано с учетом общих рисков для каждого конкретного пациента (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»).

Способ применения и дозы

Внутрь, независимо от приема пищи, запивая небольшим количеством воды. Препарат Долококс® следует применять в минимальной эффективной дозе минимально

возможным коротким курсом. Остеоартрит Рекомендуемая доза составляет 30 мг один или 60 мг один раз в день. Ревматоидный артрит и анкилозирующий спондилит Рекомендуемая доза составляет 60 мг один раз в день. У некоторых пациентов с недостаточным облегчением симптомов прием увеличенной дозы 90 мг один раз в день может повысить эффективность. После стабилизации клинического состояния пациента целесообразно понизить титрованием дозу до 60 мг один раз в день. При отсутствии усиления терапевтического действия следует рассмотреть другие варианты лечения. Хроническая боль в нижней части спины Рекомендуемая доза составляет 60 мг один раз в день. Продолжительность лечения не должна превышать 12 недель. При состояниях, сопровождающихся острой болью, препарат Долококс® следует применять только в острый симптоматический период. Острый подагрический артрит Рекомендуемая доза составляет 120 мг один раз в день. Продолжительность применения препарата в дозе 120 мг составляет не более 8 дней. Острая боль после стоматологических операций Рекомендуемая доза составляет 90 мг один раз в день. При лечении острой боли после стоматологических операций препарат Долококс® следует применять только в острый симптоматический период не более 3 дней. Дозы, превышающие рекомендованные для каждого показания, либо не обладают дополнительной эффективностью, либо не изучались. Таким образом: суточная доза при остеоартрите не должна превышать 60 мг, суточная доза при ревматоидном артрите не должна превышать 90 мг, суточная доза при анкилозирующем спондилите не должна превышать 90 мг, суточная доза при хронической боли в нижней части спины не должна превышать 60 мг, максимальная продолжительность лечения ограничена периодом 12 недель, суточная доза при остром подагрическом артрите не должна превышать 120 мг, максимальная продолжительность лечения ограничена периодом 8 дней, суточная доза для купирования боли после стоматологических операций не должна превышать 90 мг, на период не более 3 дней. Так как риск осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы при применении селективных ингибиторов ЦОГ-2 может повышаться в зависимости от дозы и длительности терапии, должен применяться максимально возможный короткий курс и наименьшая эффективная суточная доза. Необходимо проведение периодической оценки потребности пациента в облегчении симптомов и его реакции на проводимую терапию (см. раздел «Особые указания»). Особые группы пациентов Пациенты пожилого возраста Коррекции дозы у пациентов пожилого возраста не требуется. Как и при применении других препаратов у пациентов пожилого возраста, при применении препарата Долококс® следует соблюдать осторожность (см. раздел «Особые указания»). Пациенты с нарушением функции печени Независимо от показания к применению препарата пациентам с нарушениями функции печени легкой степени тяжести (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью) не следует превышать дозу 60 мг один раз в день, пациентам с нарушениями функции печени средней степени

тяжести (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) – 30 мг один раз в день. Рекомендуется соблюдать осторожность при применении препарата Долококс® у пациентов с нарушениями функции печени средней степени тяжести, так как клинический опыт применения эторикоксиба у данной группы пациентов ограничен. В связи с отсутствием клинического опыта применения эторикоксиба у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (≥10 баллов по шкале Чайлд-Пью) препарат противопоказан для данной группы пациентов (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакокинетика», а также разделы «Противопоказания» и «Особые указания»). Пациенты с нарушением функции почек Коррекции дозы у пациентов с КК ≥30 мл/мин не требуется (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакокинетика»). Применение эторикоксиба у пациентов с КК <30 мл /мин противопоказано (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»). Дети Эторикоксиб противопоказан для детей и подростков младше 16 лет (см. раздел «Противопоказания»).

Противопоказания

Повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата. Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, активное желудочно-кишечное кровотечение. Полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, острого ринита, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух, и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других нестероидных противовоспалительных препаратов (в том числе в анамнезе). Беременность, период грудного вскармливания. Тяжелые нарушения функции печени (сывороточный альбумин <25 г/л или ≥10 баллов по шкале Чайлд-Пью). Тяжелая почечная недостаточность (КК менее 30 мл/мин). Детский возраст до 16 лет. Воспалительные заболевания кишечника. Хроническая сердечная недостаточность (II-IV функциональный класс по NYHA). Неконтролируемая гипертензия, при которой показатели артериального давления стойко превышают 140/90 мм рт. ст. Подтвержденная ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических артерий и/или цереброваскулярные заболевания. Редко встречающаяся наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы лопарей, глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозы моногидрат). Подтвержденная гиперкалиемия. Прогрессирующие заболевания почек.

Применение при беременности и кормлении грудью

Беременность Клинических данных о применении эторикоксиба в период беременности нет. В исследованиях на животных наблюдалось токсическое действие на репродуктивную систему. Потенциальный риск у женщин в период беременности неизвестен. Применение эторикоксиба, как и других препаратов, ингибирующих синтез простагландинов, может приводить к подавлению сокращений матки и в последнем триместре беременности – к преждевременному закрытию артериального протока у плода. Эторикоксиб противопоказан в период беременности (см. раздел «Противопоказания»), Если в период лечения наступила беременность, эторикоксиб необходимо отменить. Грудное вскармливание Неизвестно выделяется ли эторикоксиб с молоком у человека. У лактирующих крыс эторикоксиб выделяется с молоком. Женщины, которые принимают эторикоксиб, должны прекратить грудное вскармливание (см. раздел «Противопоказания»). Фертильность Применение эторикоксиба, как и других препаратов, ингибирующих ЦОГ-2, не рекомендуется женщинам, которые планируют беременность.

Побочные действия

Краткое описание профиля безопасности Безопасность применения эторикоксиба оценивалась в клинических исследованиях, включавших 9295 участника, в том числе 6757 пациентов с ОА, РА, хронической болью в нижней части спины и анкилозирующим спондилитом (приблизительно 600 пациентов с ОА или РА получали лечение на протяжении одного года или дольше). В клинических исследованиях профиль нежелательных эффектов был сходным у пациентов с ОА или РА, которые принимали эторикоксиб на протяжении 1 года или дольше. В клиническом исследовании острого подагрического артрита пациенты получали эторикоксиб в дозе 120 мг/сут в течение 8 дней. Профиль нежелательных эффектов в этом исследовании был в целом таким же, как и в объединенных исследованиях ОА, РА и хронической боли в нижней части спины. В Программе по оценке безопасности в отношении СС системы, которая включала данные трех активно-контролируемых исследований, 17412 пациентов с ОА или РА получали эторикоксиб в дозе 60 мг или 90 мг в среднем в течение 18 месяцев (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакодинамика»). В клинических исследованиях острой послеоперационной боли, связанной с проведением стоматологической операции, в которых 614 пациентов получали эторикоксиб в дозе 90 мг или 120 мг, профиль нежелательных эффектов в целом был сходным с профилем в объединенных исследованиях ОА, РА и хронической боли в нижней части спины. Перечень нежелательных реакций Следующие нежелательные реакции были зарегистрированы с большей частотой при применении препарата, чем при применении плацебо, в клинических исследованиях,

включавших пациентов с ОА, РА, хронической болью в нижней части спины или с анкилозирующим спондилитом, которые принимали эторикоксиб в дозе 30 мг, 60 мг или 90 мг с повышением дозы до рекомендуемой в течение 12 недель, в исследованиях Программы MEDAL продолжительностью до 3,5 лет, в краткосрочных исследованиях острой боли в верчение до 7 дней, а также в ходе постмаркетингового применения. Согласно частоте, зарегистрированной в базе данных клинических исследований: очень часто (≥1/10), часто (от ≥1/100 до <1/10), нечасто (от ≥1/1000 до <1/100), редко (от ≥1/10000 до <1/1000), очень редко (<1/10000). Инфекционные и инвазии Часто – альвеолярный остит. Нечасто – гастроэнтерит, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящего тракта. Нарушения со стороны крови и лимфатической системы Нечасто – анемия (в основном в результате желудочно-кишечного кровотечения), лейкопения, тромбоцитопения. Нарушения со стороны иммунной системы Нечасто – реакции гиперчувствительности1,3. Редко – ангионевротический отек, анафилактические/анафилактоидные реакции, включая шок1. Нарушения метаболизма и питания Часто – отеки/задержка жидкости. Нечасто – снижение или усиление аппетита, увеличение массы тела. Психические расстройства Нечасто – тревога, депрессия, нарушения концентрации, галлюцинации1. Редко – спутанность сознания1, беспокойство1. Нарушения со стороны нервной системы Часто – головокружение, головная боль. Нечасто – нарушение вкуса, бессонница, парестезия/гипестезия, сонливость. Нарушения со стороны органа зрения Нечасто – нечеткость зрения, конъюнктивит. Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта Нечасто – звон в ушах, вертиго. Нарушения со стороны сердца Часто – ощущение сердцебиения, аритмия1. Нечасто – фибрилляция предсердий, тахикардия1, хроническая сердечная недостаточность, неспецифические изменения на ЭКГ, стенокардия1, инфаркт миокарда4. Нарушения со стороны сосудов Часто – гипертензия. Нечасто – «приливы», нарушение мозгового кровообращения4, транзиторная ишемическая атака, гипертонический криз1, васкулит1. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения Часто – бронхоспазм1. Нечасто – кашель, одышка, носовое кровотечение. Желудочно-кишечные нарушения Очень часто – боль в животе. Часто – запор, метеоризм, гастрит, изжога/гастроэзофагеальный рефлюкс, диарея, диспепсия/дискомфорт в эпигастрии, тошнота, рвота, эзофагит, язвы слизистой оболочки полости рта. Нечасто – вздутие живота, изменение перистальтики, сухость слизистой оболочки полости рта, гастродуоденальная язва, язва желудка, включая желудочно-кишечные перфорации и кровотечения, синдром раздраженного кишечника, панкреатит1. Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей Часто – повышение активности АЛТ, повышение активности АСТ. Редко – гепатит1. Редко2 – печеночная недостаточность1, желтуха1. Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки Часто – экхимоз. Нечасто – отечность лица, зуд, сыпь, эритема1, крапивница1. Редко2

– синдром Стивенса-Джонсона1, токсический эпидермальный некролиз1, фиксированная лекарственная эритема1. Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани Нечасто – спазмы/судороги мышц, скелетно-мышечная боль/скованность. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей Нечасто – протеинурия, повышение креатинина в сыворотке крови, декомпенсированная почечная недостаточность/ почечная недостаточность1. Общие нарушения и реакции в месте введения Часто – астения/слабость, гриппоподобный синдром. Нечасто – боль в грудной клетке. Лабораторные и инструментальные данные Нечасто – повышение азота мочевины крови, повышение креатинфосфокиназы, гиперкалиемия, повышение мочевой кислоты. Редко – снижение натрия в крови.

Передозировка

В клинических исследованиях прием эторикоксиба в разовой дозе до 500 мг или многократный прием до 150 мг/день в течение 21 дня не вызывал существенных токсических эффектов. Были получены сообщения об острой передозировке эторикоксибом, однако в большинстве случаев о нежелательных реакциях не сообщалось. Наиболее частые нежелательные реакции соответствовали профилю безопасности эторикоксиба (например, нарушения со стороны ЖКТ, кардиоренальные явления). В случае передозировки целесообразно применять обычные поддерживающие меры, такие как удаление невсосавшегося препарата из ЖКТ, клиническое наблюдение и, при необходимости, поддерживающая терапия. Эторикоксиб не выводится при гемодиализе, выведение эторикоксиба при перитонеальном диализе не изучалось.

Взаимодействие с другими препаратами

Фармакодинамическое взаимодействие Пероральные антикоагулянты (варфарин). У пациентов, состояние которых стабилизировано при длительной терапии варфарином, прием эторикоксиба в дозе 120 мг один раз в день сопровождался увеличением примерно на 13% международного нормализованного отношения (МНО) протромбинового времени. Следовательно, у пациентов, получающих пероральные антикоагулянты, следует тщательно контролировать показатели МНО протромбинового времени в начале лечения или при изменении дозы препарата Долококс®, в особенности в первые несколько дней. Диуретические препараты, 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 нарушенной функцией почек)

одновременное применение ингибитора АПФ или антагониста ангиотензина II и препаратов, ингибирующих циклооксигеназу, может приводить к дополнительному ухудшению функции почек, включая возможное развитие острой почечной недостаточности, которая обычно носит обратимый характер. Следует учитывать возможность возникновения таких взаимодействии у пациентов, которые принимают эторикоксиб одновременно с ингибиторами АПФ или с антагонистами ангиотензина II. В связи с этим, такую комбинацию следует назначать с осторожностью, особенно пациентам пожилого возраста. В начале комбинированного лечения, а также с определенной периодичностью в дальнейшем следует провести адекватное восполнение дефицита жидкости и рассмотреть вопрос мониторинга функции почек. Ацетилсалициловая кислота. В исследовании с участием здоровых добровольцев эторикоксиб в дозе 120 мг в день в равновесном состоянии не влиял на антитромбоцитарную активность ацетилсалициловой кислоты (81 мг 1 раз в день). Препарат Долококс® можно применять одновременно с ацетилсалициловой кислотой в низких дозах, предназначенных для профилактики СС заболеваний. Однако одновременное назначение низких доз ацетилсалициловой кислоты и препарата Долококс® может привести к увеличению частоты язвенного поражения ЖКТ и других осложнений по сравнению с приемом одного препарата Долококс®. Одновременное применение эторикоксиба с ацетилсалициловой кислотой в дозах, превышающих рекомендованные для профилактики СС заболеваний, а также с другими НПВП не рекомендуется (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакодинамика», а также раздел «Особые указания»). Циклоспорин и такролимус. Взаимодействие эторикоксиба с этими препаратами не изучалось, однако одновременное применение НПВП с циклоспорином или такролимусом может усиливать нефротоксический эффект этих препаратов. При одновременном применении эторикоксиба с любым из этих препаратов следует контролировать функцию почек. Фармакокинетическое взаимодействие Влияние эторикоксиба на фармакокинетику других лекарственных препаратов Литий. НПВП уменьшают выведение лития почками и, следовательно, повышают концентрацию лития в плазме крови. При необходимости проводят частый контроль концентрации лития в крови и корректируют дозу лития в период одновременного применения с НПВП, а также при отмене НПВП. Метотрексат. В двух исследованиях изучались эффекты эторикоксиба в дозах 60, 90 и 120 мг 1 раз в день в течение семи дней у пациентов, получавших 1 раз в неделю метотрексат в дозе от 7,5 до 20 мг по поводу ревматоидного артрита. Эторикоксиб в дозах 60 и 90 мг не оказывал влияния на концентрацию в плазме и почечный клиренс метотрексата. В одном исследовании эторикоксиба в дозе 120 мг не оказывал влияния концентрацию в плазме (по изменению AUC) или почечный клиренс метотрексата. В другом исследовании эторикоксиб 120 мг повышал концентрации метотрексата в плазме на 28% и снижал почечный клиренс

метотрексата на 13%. При одновременном назначении препарата Долококс® и метотрексата следует вести адекватное наблюдение на предмет возможного появления токсических эффектов метотрексата. Пероральные контрацептивы. Эторикоксиб, назначавшийся в течение 21 дня в дозе 60 мг с пероральными контрацептивами, содержащими 35 мкг этинилэстрадиола (ЭЭ) и от 0,5 до 1 мг норэтиндрона, увеличивает равновесную AUC0-24ч для ЭЭ на 37%. Эторикоксиб, назначавшийся в дозе 120 мг с вышеуказанными пероральными контрацептивами (одновременно или с интервалом в 12 часов) увеличивает равновесную AUC0-24ч для ЭЭ на 50-60%. Это увеличение концентрации ЭЭ следует принимать во внимание при выборе соответствующего перорального контрацептива для одновременного применения с препаратом Долококс®. Увеличение экспозиции ЭЭ может приводить к увеличению частоты развития нежелательных явлений, связанных с применением пероральных контрацептивов (например, венозных тромбоэмболий у женщин из группы риска). Заместительная гормональная терапия (ЗГТ). Назначение эторикоксиба в дозе 120 мг одновременно с препаратами для заместительной гормональной терапии, содержащими конъюгированные эстрогены в дозе 0,625 мг, в течение 28 дней увеличивало среднее значение равновесной AUC0-24ч неконъюгированного эстрона (41%), эквилина (76%) и 17-#-эстрадиола (22%). Влияние доз эторикоксиба, рекомендованных для длительного применения (30, 60 и 90 мг), не изучалось. Эторикоксиб в дозе 120 мг изменял экспозицию (AUC0-24ч) данных эстрогенных компонентов менее чем вдвое по сравнению с монотерапией препаратом, содержащим конъюгированные эстрогены, при увеличении дозы последнего с 0,625 до 1,25 мг. Клиническое значение таких повышений неизвестно. Применение комбинации эторикоксиба и препарата, содержащего более высокие дозы конъюгированных эстрогенов, не изучалось. Повышение концентрации эстрогенов следует принимать во внимание при выборе гормонального препарата для применения в период постменопаузы при одновременном назначении с эторикоксибом, поскольку увеличение экспозиции эстрогенов может повышать риск развития нежелательных явлений, связанных с ЗГТ. Преднизон/преднизолон. В исследованиях лекарственных взаимодействий эторикоксиб не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику преднизона/преднизолона. Дигоксин. При применении эторикоксиба в дозе 120 мг один раз в день в течение 10 дней у здоровых добровольцев не наблюдалось изменения равновесной AUC0-244 в плазме или влияния на выведение дигоксина почками. Было отмечено увеличение показателя Cmax дигоксина (приблизительно на 33%). Такое повышение, как правило, не является существенным у большинства пациентов. Однако при одновременном применении эторикоксиба и дигоксина следует наблюдать за состоянием пациентов с высоким риском развития токсического действия дигоксина. Влияние эторикоксиба на препараты, метаболизирующиеся сульфотрансферазами. Эторикоксиб является

ингибитором сульфотрансферазы человека (в частности SULT1E1) и может повышать концентрации ЭЭ в сыворотке крови. В связи с тем, что в настоящее время получено недостаточно данных о влиянии различных сульфотрансфераз, а их клиническая значимость для применения многих препаратов еще изучается, целесообразно с осторожностью назначать эторикоксиб одновременно с другими препаратами, метаболизирующимися в основном сульфотрансферазами человека (например, пероральный сальбутамол и миноксидил). Влияние эторикоксиба на препараты, метаболизирующиеся изоферментами системы цитохромов. На основании результатов исследований in vitro не ожидается, что эторикоксиб будет ингибировать изоферменты цитохрома P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 3A4. В исследовании с участием здоровых добровольцев ежедневное применение эторикоксиба в дозе 120 мг не оказывало влияния на активность изофермента CYP 3A4 в печени, согласно результатам эритромицинового дыхательного теста. Влияние других препаратов на фармакокинетику эторикоксиба Основной путь метаболизма эторикоксиба зависит от ферментов системы цитохромов. Изофермент CYP3A4, по-видимому, участвует в метаболизме эторикоксиба in vivo. Исследования in vitro дают основания полагать, что изоферменты CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 и CYP2C19 также могут катализировать основной путь метаболизма, но их количественные характеристики in vivo не изучались. Кетоконазол. Кетоконазол является мощным ингибитором изофермента CYP3A4. При назначении кетоконазола здоровым добровольцам в дозе 400 мг один раз в сутки в течение 11 дней он не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику одной дозы эторикоксиба 60 мг (увеличение AUC на 43%). Вориконазол и миконазол. Одновременное назначение сильных ингибиторов изофермента CYP3A4 (вориконазол для приема внутрь или местно миконазол, гель для приема внутрь) и эторикоксиба вызывало небольшое увеличение экспозиции эторикоксиба, которое на основании опубликованных данных не было признано клинически значимым. Рифампицин. Одновременное назначение эторикоксиба и рифампицина (мощного индуктора системы цитохромов) приводило к снижению концентрации эторикоксиба в плазме крови на 65%. Такое взаимодействие может сопровождаться рецидивом симптомов при одновременном применении эторикоксиба с рифампицином. Эти данные могут указывать на необходимость повышения дозы, однако применять эторикоксиб в дозах, которые превышают рекомендованные для каждого показания (см. раздел «Способ применения и дозы») не следует, поскольку комбинированное применение рифампицина и эторикоксиба в таких дозах не изучалось (см. раздел «Способ применении и дозы»). Антациды. Антациды не оказывают клинически значимого влияния на фармакокинетику препарата Долококс®.

Особые указания

Влияние на желудочно-кишечный тракт Отмечены случаи осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ (перфорации, язвы или кровотечения), иногда с летальным исходом, у пациентов, которые получали эторикоксиб. Рекомендуется соблюдать осторожность при лечении пациентов с высоким риском развития осложнений со стороны ЖКТ при применении НПВП, в частности у пожилых, пациентов, которые одновременно применяют другие НПВП, в т.ч. ацетилсалициловую кислоту, а также у пациентов с такими заболеваниями ЖКТ в анамнезе, как язва или желудочно-кишечное кровотечение. Существует дополнительное повышение риска развития нежелательных 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 долгосрочных клинических исследованиях не наблюдалось достоверных различий в отношении безопасности для ЖКТ при применении селективных ингибиторов ЦОГ-2 в комбинации с ацетилсалициловой кислотой в сравнении с применением НПВП в комбинации с ацетилсалициловой кислотой (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакодинамика»). Влияние на сердечно-сосудистую систему Результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что применение лекарственных препаратов класса селективных ингибиторов ЦОГ-2 может быть связано с риском тромботических явлений (особенно инфаркта миокарда и инсульта) относительно плацебо и некоторых НПВП. Поскольку риск развития СС заболеваний при приеме эторикоксиба может увеличиться при увеличении дозы и продолжительности применения, необходимо выбирать как можно более короткую продолжительность применения и самую низкую эффективную суточную дозу. Необходимо периодически оценивать потребность пациента в симптоматическом лечении и ответ на терапию, особенно для пациентов с остеоартритом (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакодинамика», а также разделы «Противопоказания», «Способ применения и дозы» и «Побочное действие»). Пациентам с значимыми факторами риска развития СС осложнений (такими как гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, курение) следует назначать эторикоксиб только после тщательной оценки пользы и риска (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакодинамика»). Селективные ингибиторы ЦОГ-2 не являются заменой ацетилсалициловой кислоты при профилактике СС тромбоэмболических заболеваний, поскольку не оказывают достаточного влияния на тромбоциты. Поэтому не следует прекращать применение антиагрегантных препаратов (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакодинамика», а также раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). Влияние на функцию почек Почечные простагландины могут играть компенсаторную роль в поддержании почечной перфузии. Поэтому, при наличии условий, отрицательно влияющих на

почечную перфузию, применение препарата Долококс® может вызвать уменьшение образования простагландинов и снижение почечного кровотока, и таким образом нарушать функцию почек. Самый большой риск развития данной реакции существует для пациентов со значительным снижением функции почек, декомпенсированной сердечной недостаточностью или циррозом в анамнезе. У таких пациентов необходимо осуществлять контроль функции почек. Задержка жидкости, отеки и артериальная гипертензия Как и в случае применения других препаратов, ингибирующих синтез простагландинов, у пациентов, применяющих эторикоксиб, наблюдались задержка жидкости, отек гипертензия. Применение всех НПВП, включая эторикоксиб, может быть связано с возникновением или рецидивом хронической сердечной недостаточности. Информация о зависимости эффекта эторикоксиба от дозы приведена в разделе «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакодинамика». Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Долококс® пациентам, у которых в анамнезе имеются сердечная недостаточность, нарушение функции левого желудочка или гипертензия, а также пациентам с уже имеющимися отеками, возникшими по любой другой причине. При появлении клинических признаков ухудшения состояния у таких пациентов следует предпринять соответствующие меры, включая отмену эторикоксиба. Применение эторикоксиба, особенно в высоких дозах, может быть связано с более частой и тяжелой гипертензией, чем при применении некоторых других НПВП и селективных ингибиторов ЦОГ-2. Во время лечения эторикоксибом следует обратить особое внимание на контроль АД (см. раздел «Противопоказания»), которое следует контролировать в течение 2 недель после начала лечения и периодически в дальнейшем. При значительном повышении АД необходимо рассмотреть альтернативное лечение. Влияние на функцию печени В клинических исследованиях продолжительностью до одного года приблизительно у 1% пациентов, получавших лечение эторикоксибом в дозах 30 мг, 60 мг и 90 мг в сутки, наблюдалось повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспартатаминотрансферазы (АСТ) (приблизительно в три и более раз относительно верхней границы нормы). Следует наблюдать за состоянием всех пациентов с симптомами и/или признаками дисфункции печени, а также пациентов с патологическими показателями функции печени. В случае признаков недостаточности функции печени или выявления постоянных отклонений показателей функции печени (в три раза выше верхнего предела нормы) применение препарата Долококс® должно быть прекращено. Общие указания Если во время лечения у пациента наблюдается ухудшение функции какой-либо из систем органов, указанных выше, следует предпринять соответствующие меры и рассмотреть вопрос об отмене эторикоксиба. При применении эторикоксиба у пациентов пожилого возраста и у пациентов с нарушением функции почек, печени или сердца необходимо соответствующее медицинское наблюдение. С

осторожностью следует начинать лечение эторикоксибом у пациентов с дегидратацией. Перед началом применения эторикоксиба рекомендуется провести регидратацию. Во время постмаркетингового наблюдения при применении НПВП и некоторых селективных ингибиторов ЦОГ-2 очень редко сообщалось о развитии серьезных кожных реакций. Некоторые из них (в т.ч. эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз) были с летальным исходом (см. раздел «Побочное действие»). Риск развития таких реакций наиболее высок в начале терапии, в большинстве случаев в течение первого месяца лечения. Сообщалось о развитии серьезных реакций гиперчувствительности, таких как анафилаксия и ангионевротический отек, у пациентов, получавших эторикоксиб (см. раздел «Побочное действие»). Применение некоторых селективных ингибиторов ЦОГ-2 сопровождалось повышенным риском развития кожных реакций у пациентов с какой-либо лекарственной аллергией в анамнезе. Эторикоксиб должен быть отменен при первом появлении кожной сыпи, поражений слизистой оболочки или любого другого признака гиперчувствительности. Применение эторикоксиба может маскировать лихорадку или другие признаки воспаления. Следует соблюдать осторожность при одновременном назначении эторикоксиба с варфарином или другими пероральными антикоагулянтами (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). Применение эторикоксиба, как и других препаратов, ингибирующих ЦОГ и синтез простагландинов, не рекомендуется женщинам, которые планируют беременность (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакодинамика» и раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»). Препарат Долококс® содержит лактозу. Пациенты с такими редкими врожденными заболеваниями, как непереносимость лактозы, врожденная недостаточность лактазы и нарушение всасывания глюкозы-галактозы, не должны применять данный препарат. Влияние на способность управлять автомобилем или работать со сложными механизмами Пациенты, у которых во время применения эторикоксиба отмечались случаи пространственной дезориентации, головокружения, сонливости, должны воздержаться от управления автомобилем и работы со сложными механизмами.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°С. Хранить в недоступном для детей месте.