

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ареспайн Про, 40 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: парекоксиб натрия.

Каждый флакон содержит 42,36 мг парекоксиба натрия, в пересчете на парекоксиб – 40 мг.

1 мл восстановленного раствора после первоначального разведения всем растворителем содержит 20 мг парекоксиба.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

Лиофилизат

Лиофилизированный порошок или уплотненная пористая масса белого или почти белого цвета.

Растворитель

Прозрачная бесцветная жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Ареспайн Про показан к применению у взрослых старше 18 лет:

Краткосрочное обезболивание для уменьшения послеоперационной боли.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Парекоксиб показан только при необходимости парентерального введения препарата и невозможности достичь сходного эффекта с помощью препаратов для приема внутрь.

При наличии клинических показаний рекомендуется как можно быстрее переводить

пациентов на прием препаратов внутрь. Поскольку с увеличением дозы и продолжительности применения селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) риск их нежелательных реакций на сердечно-сосудистую систему возрастает, их применяют как можно более коротким курсом в минимальной эффективной дозе. Однако действие этих препаратов на сердечно-сосудистую систему при использовании их коротким курсом в послеоперационном периоде пока не изучено.

После начала терапии доза должна корректироваться в зависимости от реакции пациента. Опыт применения препарата свыше 3 дней ограничен.

Режим дозирования

Рекомендованная разовая или начальная доза составляет 40 мг внутривенно (в/в) или внутримышечно (в/м) за 45–30 мин до хирургического вмешательства, затем при необходимости можно продолжать введение каждые 6–12 часов по 20–40 мг; при этом суточная доза не должна превышать 80 мг.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы, как правило, не требуется. Однако у пожилых пациентов (≥ 65 лет) с массой тела менее 50 кг лечение следует начинать с введения 1/2 рекомендованной дозы; при этом максимальная суточная доза не должна превышать 40 мг.

Пациенты с нарушением функции печени

Пациентам с незначительно выраженным нарушением функции печени (класс А по классификации Чайлд-Пью) коррекция дозы обычно не требуется. У пациентов с нарушением функции печени средней тяжести (класс В по классификации Чайлд-Пью) препарат следует применять с осторожностью, введение необходимо начинать с 1/2 рекомендованной дозы, а максимальную суточную дозу следует снизить до 40 мг. Опыт применения парекоксиба у пациентов с тяжелыми поражениями печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) отсутствует, поэтому назначение препарата Ареспайн Про таким пациентам не рекомендуется.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с состояниями, предрасполагающими к задержке жидкости в организме, парекоксиб следует назначать в наименьшей рекомендованной дозе (20 мг) и тщательно контролировать функцию почек. На основании фармакокинетики коррекция дозы у пациентов с легким и умеренным нарушением функции почек не требуется (клиренс креатинина (КК) 30–80 мл/мин).

Совместное применение с флуконазолом

При совместном применении парекоксиба с флуконазолом парекоксиб следует назначать в наименьшей рекомендованной дозе.

Дети

Безопасность и эффективность у детей в возрасте до 18 лет не установлены.

Способ применения

В/в болюсная инъекция может производиться непосредственно в вену или же в трубку установленной заранее системы для в/в инфузий. В/м введение следует производить медленно и глубоко в мышцу.

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к парекоксибу натрия или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1
- Пациенты с аллергическими проявлениями на сульфаниламиды (синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, злокачественная мультиформная экссудативная эритема)
- Полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), включая другие селективные ингибиторы ЦОГ-2 (в том числе в анамнезе)
- Состояние после операции аортокоронарного шунтирования
- Тяжелая печеночная недостаточность
- Тяжелая почечная недостаточность (КК менее 30 мл/мин)
- Прогрессирующие заболевания почек
- Эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в фазе обострения (в т.ч. острая пептическая язва или желудочно-кишечное кровотечение)
- Воспалительные заболевания кишечника
- Хроническая сердечная недостаточность (класс II–IV по классификации NYHA)
- Клинически подтвержденная ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических артерий и цереброваскулярные заболевания

- Подтвержденная гиперкалиемия
- Недавно перенесенные цереброваскулярные кровотечения
- Заболевания свертывающей системы крови
- Наличие в анамнезе серьезных аллергических реакций на лекарственные средства любого типа, в особенности кожных реакций (синдром Стивенса-Джонсона, лекарственно-индуцированная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром), токсический эпидермальный некролиз, мультиформная эритема
- Беременность
- Период лактации
- Детский возраст до 18 лет

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат Ареспайн Про следует применять с осторожностью в следующих случаях:

- Задержка жидкости в организме (в том числе состояния, возникающие или ухудшающиеся из-за нее, включая хроническую сердечную недостаточность и артериальную гипертензию, включая пациентов, принимающих диуретики или при риске гиповолемии)
- Дегидратация
- Эрозивно-язвенные поражения ЖКТ в анамнезе
- Наличие инфекции *Helicobacter pylori*
- Операции на органах ЖКТ
- Урологические операции
- Печеночная недостаточность средней степени тяжести
- Почечная недостаточность (КК 30–60 мл/мин)
- Дислипидемия/гиперлипидемия
- Сахарный диабет
- Курение
- Пожилой возраст
- Длительное использование НПВП
- Частое употребление алкоголя
- Тяжелые соматические заболевания
- Цереброваскулярные заболевания

- Сопутствующая терапия следующими препаратами: антикоагулянты (например, варфарин), антиагреганты (например, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел), пероральные глюкокортикостероиды (например, преднизолон), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (например, циталопрам, флуоксетин, пароксетин, сертралин)

Другие способы введения

Другие способы введения парекоксиба, кроме внутривенного и внутримышечного (например, внутриаутикулярное, интратекальное), не изучались и не рекомендованы для данного препарата.

Применение при оперативных вмешательствах

Применение парекоксиба изучали при проведении хирургических вмешательств в стоматологии, ортопедии, гинекологии (преимущественно гистерэктомия), а также при аортокоронарном шунтировании. Имеется недостаточно опыта применения при других видах хирургических вмешательств с целью обезболивания, например, операции на желудочно-кишечном тракте или урологические операции. Применение парекоксиба не изучалось при сердечно-сосудистой реваскуляризации, кроме АКШ (аортокоронарное шунтирование).

Сердечно-сосудистые заболевания

Длительное лечение ингибиторами ЦОГ-2, к которым относится парекоксиб, сопряжено с риском сердечно-сосудистых и тромботических осложнений. Относительное увеличение этого риска у пациентов, имеющих сердечно-сосудистые заболевания или факторы риска их развития такое же, как у пациентов, у которых их нет. Однако абсолютная частота развития осложнений может быть выше из-за того, что у пациентов, имеющих сердечно-сосудистые заболевания или факторы риска, риск развития осложнений изначально выше. Насколько велик риск этой нежелательной реакции при однократном применении препарата, пока не установлено. Неизвестна также точная продолжительность лечения, при которой риск этой нежелательной реакции увеличивается.

В двух независимых исследованиях на пациентах, перенесших АКШ, показано, что применение парекоксиба в течение трех и более суток с последующим переходом на прием вальдекоксиба (активный метаболит парекоксиба) внутрь в течение 7–14 суток повышает частоту сердечно-сосудистых и тромботических осложнений (включая инфаркт миокарда и инсульт) по сравнению с плацебо. Поэтому для уменьшения боли в

послеоперационный период сразу после операции АКШ парекоксиб противопоказан. Как и все НПВП, парекоксиб может вызвать приступ артериальной гипертензии или усугубить предшествующую гипертензию, также парекоксиб способствует увеличению частоты возникновения сердечно-сосудистых осложнений. Поэтому препарат Ареспайн Про необходимо применять с осторожностью пациентам с артериальной гипертензией, при назначении препарата необходимо контролировать артериальное давление в начале терапии и в течение всего курса лечения. При значительном повышении артериального давления необходимо рассмотреть возможность альтернативной терапии.

Сопутствующая антикоагулянтная терапия

При совместном применении НПВП с антикоагулянтами для перорального применения повышается риск развития кровотечений.

Сопутствующая антиагрегантная терапия

Из-за недостаточного воздействия на функцию тромбоцитов, парекоксиб нельзя рассматривать как замену ацетилсалициловой кислоты, назначаемой для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (см. раздел 4.5).

Сопутствующая гипотензивная терапия

Возможность снижения антигипертензивного эффекта за счет ингибирования синтеза простагландинов должна приниматься во внимание при назначении парекоксиба совместно с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) (см. раздел 4.5).

Эрозивно-язвенные поражения ЖКТ

При лечении парекоксибом отмечались случаи образования язв (в том числе перфоративных) и кровотечения из верхних отделов ЖКТ, некоторые из которых приводили к летальному исходу. В связи с этим следует соблюдать осторожность при назначении НПВП пациентам с такими заболеваниями ЖКТ как язвы, кровотечения и воспалительные состояния в активной форме и в анамнезе, а также пожилым, пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями и пациентам, принимающим ацетилсалициловую кислоту. Применение НПВП совместно с глюкокортикостероидами, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, другими антиагрегантами, другими НПВП или у пациентов, употребляющих алкоголь, связано с повышенным риском развития осложнений со стороны ЖКТ, однако в настоящее время отсутствуют конкретные клинические данные по парекоксибу.

Для снижения риска развития нежелательных реакций со стороны ЖКТ следует

использовать минимальную эффективную дозу максимально возможным коротким курсом.

При применении парекоксиба с ацетилсалициловой кислотой (даже в низких дозах) возможен дополнительный повышенный риск нежелательных реакций со стороны ЖКТ (изъязвление и иные желудочно-кишечные осложнения).

Кожные реакции

Сообщалось о случаях летальных исходов в связи с развитием синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза при применении вальдекоксиба, и возможность таких реакций не может быть исключена для парекоксиба. Основываясь на сообщениях о других серьезных кожных реакциях, зарегистрированных при применении цецекоксиба и вальдекоксиба, возможно развитие лекарственной реакции с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром) в результате применения парекоксиба. Большой риск развития данных осложнений приходится на начало курса терапии, в большинстве случаев в течение первого месяца терапии.

В случае появления первых признаков кожной сыпи или других признаков гиперчувствительности препарат Ареспайн Про следует отменить (см. раздел 4.8).

Во время постмаркетинговых исследований парекоксиба отмечались серьезные кожные реакции и при применении других ингибиторов ЦОГ-2. Частота возникновения таких реакций при применении вальдекоксиба была больше, чем при применении других ингибиторов ЦОГ-2.

Реакции гиперчувствительности

На фоне применения вальдекоксиба отмечено развитие реакций гиперчувствительности (анафилактоидные реакции и ангионевротический отек) у пациентов, принимающих вальдекоксиб, они также не исключены для парекоксиба (см. раздел 4.8). Эти реакции отмечались у пациентов как с уже известными аллергическими реакциями на сульфаниламиды, так и без упоминания о них (см. раздел 4.3).

Отмечались случаи тяжелой гипотензии, наступающей в короткие сроки после приема парекоксиба. В некоторых из этих случаев не отмечалось каких-либо других признаков анафилаксии.

Контроль МНО

После начала терапии парекоксибом, особенно в течение первых нескольких дней, следует тщательно контролировать противосвертывающую систему крови (Международное нормализованное отношение (МНО)). Были сообщения об увеличении протромбинового времени, и после начала терапии или при изменении дозы парекоксиба

должна контролироваться антикоагулянтная активность плазмы крови.

Задержка жидкости

Из-за ингибирования синтеза простагландинов у ряда пациентов, принимающих парекоксиб, могут отмечаться задержка жидкости и отеки. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Ареспайн Про пациентам с состояниями, возникшими или ухудшающимися из-за задержки жидкости (пациенты с уже имеющимися отеками, с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, артериальной гипертензией, включая пациентов, принимающих диуретики, или при риске гиповолемии). Такие пациенты должны находиться под тщательным наблюдением.

Дегидратация

Следует соблюдать осторожность при назначении терапии парекоксибом пациентам с выраженной дегидратацией. В таких случаях целесообразно сначала провести регидратацию, а затем начинать терапию парекоксибом.

Печеночная недостаточность

Нет опыта применения парекоксиба у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью). Применение парекоксиба у данной группы пациентов не рекомендуется. Парекоксиб следует применять с осторожностью при лечении пациентов с нарушениями функции печени средней степени тяжести (класс В по классификации Чайлд-Пью) и назначать в наименьшей рекомендованной дозе (см. раздел 4.2).

Пациенты с симптомами и/или признаками нарушения функции печени (в том числе отклонениями функциональных «печеночных» тестов) должны находиться под тщательным медицинским наблюдением во время лечения парекоксибом.

Почечная недостаточность

При применении парекоксиба возможно развитие острой почечной недостаточности.

При применении препарата Ареспайн Про следует тщательно контролировать функцию почек.

Маскировка симптомов инфекции

Препарат Ареспайн Про может маскировать лихорадку и другие признаки воспалительной реакции. В отдельных случаях было описано утяжеление инфекций мягких тканей в связи с использованием НПВП. Следует тщательно проверять наличие признаков инфекции послеоперационного шва у хирургических пациентов, получающих препарат Ареспайн Про.

Сопутствующее применение препаратов лития

Следует осуществлять тщательный мониторинг концентрации лития в сыворотке крови после начала терапии парекоксибом или при изменении режима его дозирования у пациентов, получающих терапию литием (см. раздел 4.5).

Вспомогательные вещества

Содержание натрия

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на дозу парекоксиба 40 мг, то есть, по сути, не содержит натрия. Растворитель, входящий в состав препарата, содержит менее 1 ммоль (приблизительно 0,44 ммоль) натрия на 1 ампулу, то есть, по сути, не содержит натрия.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования взаимодействия с другими лекарственными препаратами проводились как для парекоксиба, так и для его активного метаболита (вальдекоксиба).

Парекоксиб активно метаболизируется в печени. В этот процесс вовлечены изоферменты цитохрома P450 – CYP3A4 и CYP2C9. Также он проходит метаболизм, осуществляющийся независимо от изоферментов цитохрома P450 (например, глюкуронидация). Одновременное применение парекоксиба с ингибиторами изоферментов CYP3A4 и CYP2C9 может приводить к повышению AUC парекоксиба.

Фармакодинамические взаимодействия

Варфарин и другие антикоагулянты

Одновременное применение НПВП с пероральными антикоагулянтами (варфарином, апиксабаном, дабигатраном, ривароксабаном) может повышать риск кровотечения. Следует контролировать антикоагулянтную активность, особенно в первые несколько дней после начала терапии парекоксибом у пациентов, получающих варфарин или другие антикоагулянты, так как у таких пациентов повышен риск осложнений, связанных с кровотечениями. Таким образом, у пациентов, принимающих пероральные антикоагулянты, следует проводить тщательный мониторинг протромбинового времени (по международному нормализованному отношению (МНО)), особенно в первые несколько дней после начала терапии парекоксибом или изменения дозы парекоксиба (см. раздел 4.4).

Парекоксиб не оказывал эффекта на опосредованное ацетилсалициловой кислотой ингибирование агрегации тромбоцитов или время кровотечения. Клинические

исследования указывают на то, что парекоксиб можно применять с низкими дозами ацетилсалициловой кислоты (≤ 325 мг). В проведенных исследованиях, как и в случае других НПВП, было показано повышение риска развития желудочно-кишечных язв или других желудочно-кишечных осложнений при одновременном применении парекоксиба с низкими дозами ацетилсалициловой кислоты по сравнению с приемом парекоксиба в виде монотерапии (см. раздел 5.1).

Одновременное применение парекоксиба и гепарина не влияет на фармакодинамику гепарина (активированное частичное тромбопластиновое время) по сравнению с монотерапией гепарином.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)

Ингибирование простагландинов НПВП, включая ингибиторы ЦОГ-2, может снизить эффект ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонистов ангиотензина II, бета-блокаторов и диуретиков. Это взаимодействие следует учитывать, если пациенты принимают парекоксиб одновременно с ингибиторами АПФ, антагонистами рецепторов ангиотензина II, бета-блокаторами и диуретиками.

У пожилых лиц, пациентов с гиповолемией (включая лиц, получающих диуретики) или пациентов с нарушением функции почек одновременное применение НПВП, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, с ингибиторами АПФ или антагонистами рецепторов ангиотензина II может привести к ухудшению функции почек, включая острую почечную недостаточность. Эти эффекты обычно обратимы. Поэтому при одновременном приеме этих препаратов следует соблюдать осторожность. У пациентов не должно быть обезвоживания; кроме того, следует проводить клинический мониторинг функции почек в начале одновременного применения препаратов и периодически в дальнейшем.

Циклоспорин или такролимус

Предполагается, что одновременное применение НПВП и циклоспорина или такролимуса усиливает нефротоксическое действие циклоспорина и такролимуса в связи с влиянием НПВП на почечные простагландины. При одновременном применении парекоксиба с любым из этих лекарственных препаратов следует проводить мониторинг функции почек.

Опиоидные анальгетики

Препарат Ареспайн Про можно применять одновременно с опиоидными анальгетиками. В клинических исследованиях суточная потребность в опиоидах, применяемых по мере необходимости, значительно снижается при одновременном

применении парекоксиба.

Фармакокинетические взаимодействия

Парекоксиб быстро гидролизруется до активного метаболита вальдекоксиба. Исследования показали, что в организме человека метаболизм вальдекоксиба преимущественно опосредуется изоферментами CYP3A4 и CYP2C9.

Флуконазол, кетоконазол

Уровень воздействия вальдекоксиба в плазме (AUC и C_{max}) возрастал (62 % и 19 % соответственно) при одновременном применении с флуконазолом (преимущественно ингибитор CYP2C9), свидетельствуя о том, что дозу парекоксиба у пациентов, получающих терапию флуконазолом, следует снизить.

Уровень воздействия вальдекоксиба в плазме (AUC и C_{max}) возрастал (38 % и 24 % соответственно) при одновременном применении с кетоконазолом (ингибитор CYP3A4), однако коррекции дозы у пациентов, получающих кетоконазол, как правило, не требуется.

Индукторы ферментов

Эффект индукции ферментов не изучался. Метаболизм вальдекоксиба может усиливаться при одновременном применении с индукторами ферментов, такими как рифампицин, фенитоин, карбамазепин или дексаметазон.

Влияние парекоксиба (или его активного метаболита вальдекоксиба) на фармакокинетику других лекарственных препаратов

Субстраты CYP2D6

Терапия вальдекоксибом (40 мг два раза в сутки в течение 7 дней) вызывала 3-кратное увеличение концентрации декстрометорфана в плазме (субстрат CYP2D6). Таким образом, следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Ареспайн Про и лекарственных препаратов, которые преимущественно метаболизируются ферментом CYP2D6 и имеют узкий терапевтический диапазон (например, флекаинид, пропafenон, метопролол).

Субстраты CYP2C19

Уровень воздействия омепразола (субстрат CYP2C19) в плазме при применении в дозе 40 мг 1 раз/сут увеличивался на 46 % после применения вальдекоксиба в дозе 40 мг 2 раза/сут в течение 7 дней, в то время как уровень воздействия вальдекоксиба в плазме не изменялся. Эти результаты показывают, что, хотя вальдекоксиб не метаболизируется CYP2C19, он может быть ингибитором этого изофермента. Таким образом, следует соблюдать осторожность при применении препарата Ареспайн Про с лекарственными

препаратами, которые являются субстратами CYP2C19 (например, фенитоин, диазепам или имипрамин).

Метотрексат

В двух исследованиях фармакокинетического взаимодействия у пациентов с ревматоидным артритом, получавших стабильную еженедельную дозу метотрексата (5–20 мг/неделю в виде однократной пероральной или внутримышечной дозы), перорально принимаемый вальдекоксиб (10 мг 2 раза/сут или 40 мг 2 раза/сут) оказывал незначительный эффект или вообще не влиял на равновесные концентрации метотрексата в плазме. Однако следует с осторожностью применять метотрексат одновременно с НПВП, так как применение НПВП может привести к повышению уровня метотрексата в плазме. Следует рассмотреть вопрос о надлежащем мониторинге связанной с метотрексатом токсичности при одновременном применении парекоксиба и метотрексата.

Препараты лития

Одновременное применение вальдекоксиба и препарата лития вызывало значимое снижение сывороточного клиренса (25 %) и почечного клиренса (30 %) лития, при этом уровень воздействия в сыворотке был на 34 % выше по сравнению с монотерапией препаратом лития. Концентрацию препарата лития в сыворотке крови следует тщательно контролировать при начале или изменении терапии парекоксибом у пациентов, получающих препарат лития.

Глибенкламид

Одновременное применение вальдекоксиба с глибенкламидом (субстрат CYP3A4) не влияло на фармакокинетику (уровень воздействия) или фармакодинамику (уровни глюкозы и инсулина в крови) глибенкламида.

Инъекционные анестетики

Одновременное применение парекоксиба 40 мг с пропофолом (субстрат CYP2C9) или мидазоламом (субстрат CYP3A4) не влияло на фармакокинетику (метаболизм и уровень воздействия) или фармакодинамику (влияние на электроэнцефалографию (ЭЭГ), психомоторные тесты и пробуждение после седации) вводимых в/в пропофола или мидазолама. Кроме того, одновременное применение вальдекоксиба не оказывало клинически значимого эффекта на CYP3A4-опосредованный метаболизм пероральной формы мидазолама в печени или кишечнике. В/в введение парекоксиба в дозе 40 мг не оказывало существенного влияния на фармакокинетику в/в вводимых фентанила или альфентанила (субстратов CYP3A4).

Ингаляционные анестетики

Официальных исследований взаимодействия не проводилось. В исследованиях с проведением хирургических операций, при которых парекоксиб вводили в предоперационном периоде, каких-либо признаков фармакодинамического взаимодействия у пациентов, получавших парекоксиб и ингаляционные анестетики (закаись азота и изофлуран), не наблюдалось.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Опыта применения парекоксиба у беременных женщин нет.

Угнетение синтеза простагландинов может отрицательно влиять на течение беременности. Возможно повышение риска спонтанных абортос после применения ингибиторов синтеза простагландинов в ранний период беременности. При применении во II-III триместре беременности НПВП могут спровоцировать нарушение функции почек у плода, что может привести к уменьшению объема амниотической жидкости или в тяжелых случаях к маловодию. Данные явления могут возникать вскоре после начала лечения и обычно обратимы после прекращения лечения.

Применение препарата Ареспайн Про противопоказано во время беременности, поскольку из-за ингибирования синтеза простагландинов, он может вызывать снижение сократительной активности матки, а также преждевременное закрытие Боталлова протока.

Лактация

Препарат не следует назначать женщинам, кормящим грудью.

Фертильность

Не рекомендуется женщинам, планирующим беременность.

В соответствии с механизмом действия, при применении НПВП, включая целекоксиб, у некоторых женщин возможно развитие изменений в яичниках, что может стать причиной осложнений во время беременности. У женщин, которые планируют беременность или проходят обследование по поводу бесплодия, следует рассмотреть вопрос об отмене приема НПВП, включая парекоксиб.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

В период лечения возможно возникновение головокружения, сонливости и

беспокойства, поэтому необходимо воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее распространенной нежелательной реакцией во время применения перексиса является тошнота. Наиболее серьезные нежелательные реакции с частотой возникновения от нечасто до редко могут быть: сердечно-сосудистые осложнения, такие как инфаркт миокарда и тяжелая гипотензия, а также явления гиперчувствительности, такие как анафилаксия, ангионевротический отек и тяжелые кожные реакции. После операции аортокоронарного шунтирования пациенты, получающие перексис, имеют более высокий риск следующих нежелательных реакций: сердечно-сосудистые/тромбоэмболические осложнения (инфаркт миокарда, инсульт/транзиторная ишемическая атака (ТИА), эмболия легочной артерии и тромбоз глубоких вен), тяжелые хирургические инфекции и осложнения заживления ран на грудной клетке.

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота развития нежелательных реакций, перечисленных ниже, определялась соответственно следующей градацией: 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 (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
<i>Инфекции и инвазии</i>				
	альвеолярный остит (сухая лунка), фарингит	патологическое дренирование серозной раны грудины, инфекция послеоперационной раны		
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>				
	постоперационная анемия	тромбоцитопения		
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>				
			анафилактикоидные реакции	
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>				
	гипокалиемия	гипергликемия, анорексия		

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
<i>Психические нарушения</i>				
	возбуждение, бессонница			
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>				
	гипостезия, головокружение	цереброваскулярные нарушения		
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта</i>				
		оталгия		
<i>Нарушения со стороны сердца</i>				
		инфаркт миокарда, брадикардия		циркуляторный коллапс, застойная сердечная недостаточность, тахикардия
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>				
	гипертензия, гипотензия	ухудшение течения артериальной гипертензии, постуральная гипотензия		
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>				
	дыхательная недостаточность	тромбоэмболия легочной артерии		одышка
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>				
тошнота	абдоминальная боль, рвота, запор, диспепсия, метеоризм	гастродуоденальная язва, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, сухость во рту, снижение перистальтики кишечника	панкреатит, эзофагит, отек ротовой полости	
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>				
	кожный зуд, усиление потоотделения	экхимоз, сыпь, крапивница		синдром Стивенса-Джонсона, многоформная эритема, эксфолиативный дерматит
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>				
	боль в позвоночнике	артралгия		
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>				
	олигурия		острая почечная недостаточность	почечная недостаточность

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>				
	периферические отеки	астения, боль в месте введения, реакция в месте введения		реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию и ангионевротический отек
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>				
	повышение концентрации креатинина в крови	повышенное содержание азота мочевины в крови, повышение активности креатинфосфокиназы, повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ), повышение печеночных ферментов: аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ)		
<i>Травмы, интоксикации и осложнения процедур</i>				
		кожные послеоперационные осложнения		

Описание отдельных нежелательных реакций

В постмаркетинговом наблюдении сообщалось о токсическом эпидермальном некролизе, связанном с применением вальдекоксиба, и его нельзя исключить при применении парекоксиба (см. раздел 4.4). Кроме того, сообщалось о следующих редких, серьезных побочных реакциях, связанных с применением НПВП, которые нельзя исключить при применении парекоксиба: бронхоспазм и гепатит.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщений о нежелательных реакциях государств – членов

Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

Клинический опыт передозировки ограничен. Без клинически значимых нежелательных реакций применялись однократные дозы до 200 мг перекоксиба в/в. Применение перекоксиба в дозе 50 мг в/в 2 раза в день (100 мг/день) в течение 7 дней также не сопровождалось токсичностью.

Лечение

В случае подозрения на передозировку препаратом Ареспайн Про показано симптоматическое лечение. Диализ не будет эффективен для выведения препарата, поскольку перекоксиб характеризуется высокой степенью связывания с белками плазмы.

В случае острой передозировки показано симптоматическое и поддерживающее лечение. Специфический антидот отсутствует.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП).

Код АТХ: M01AH04

Механизм действия

После введения препарата Ареспайн Про его действующее вещество перекоксиб быстро гидролизуетс^я с образованием вальдекоксиба. Механизм действия вальдекоксиба связан с ингибированием синтеза простагландинов с участием ЦОГ-2.

Вальдекоксиб действует как избирательный ингибитор ЦОГ-2 в отношении простагландинов как периферического, так и центрального действия; при этом в

терапевтических концентрациях он не ингибирует ЦОГ-1 и практически не оказывает влияния на зависящие от ЦОГ-1 физиологические процессы в тканях, особенно в слизистой оболочке желудка и кишечника. Вальдекоксиб не оказывает влияния на агрегацию тромбоцитов и время кровотечения. Вальдекоксиб (40 мг дважды в сутки) не оказывает клинически значимого влияния на сниженную под действием ацетилсалициловой кислоты функцию тромбоцитов и не изменяет фармакодинамических эффектов гепарина на активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и тромбоциты. Благодаря избирательному действию на ЦОГ-2 и отсутствию влияния на ЦОГ-1 частота образования эндоскопически подтвержденных язв и эрозий желудка и двенадцатиперстной кишки при применении парекоксиба ниже, чем на фоне неселективных НПВП.

Фармакодинамические эффекты

Ощутимый обезболивающий эффект появляется через 7–13 минут, клинически значимый – через 23–39 минут и максимальный – в течение 2 часов после однократного введения парекоксиба в дозе 40 мг в/в или в/м. Парекоксиб в дозе 40 мг вызывает примерно такой же по выраженности обезболивающий эффект, как и кеторолак в дозе 60 мг в/м или кеторолак в дозе 30 мг в/в. Длительность анальгетического действия после введения одной дозы зависит от дозы препарата и характера боли и составляет от 6 до 12 часов и более.

Клиническая эффективность и безопасность

Применение с целью уменьшения потребления опиоидных анальгетиков

В рекомендованных дозах парекоксиб значительно уменьшает потребление опиоидных анальгетиков, а также уменьшает количество нежелательных реакций, связанных с приемом опиоидных анальгетиков (утомляемость, сонливость, спутанность сознания, трудности с концентрацией, головокружение, тошнота, запор, затруднение мочеиспускания, зуд, рвота), при сохранении хорошего анальгезирующего эффекта.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Равновесные концентрации вальдекоксиба в плазме при введении 2 раза в сутки достигаются в течение 4 суток.

После однократного в/в или в/м введения парекоксиба натрия в дозе 20 мг C_{max} вальдекоксиба достигается приблизительно через 30 минут и 1 час соответственно. Значения AUC и C_{max} вальдекоксиба сходны после в/в и в/м введения.

Распределение

Объем распределения вальдекоксиба после в/в введения составляет приблизительно 55 литров. Связь с белками плазмы составляет примерно 98 % при концентрациях, которые достигаются при применении максимальной рекомендованной дозы (80 мг/сутки). Вальдекоксиб, но не парекоксиб, преимущественно накапливается в эритроцитах.

Биотрансформация

После в/в и в/м введения парекоксиб в результате ферментного гидролиза в печени быстро метаболизируется до вальдекоксиба, являющегося фармакологически активным компонентом.

Парекоксиб быстро и почти полностью превращается в вальдекоксиб и пропионовую кислоту, при этом период полувыведения ($T_{1/2}$) вальдекоксиба из плазмы составляет примерно 22 минуты. Выведение вальдекоксиба происходит путем интенсивного метаболизма в печени по многим путям, включая метаболизм с участием изоферментов цитохрома P450: CYP3A4 и CYP2C9, а также путем CYP-независимого глюкуронидирования (примерно 20 %) сульфонамидной составляющей. В плазме обнаруживается гидроксилированный метаболит вальдекоксиба, который проявляет активность в качестве ингибитора ЦОГ-2. На его долю приходится приблизительно 10 % концентрации вальдекоксиба; в связи с тем, что концентрация этого метаболита низка, можно считать, что он не оказывает значимого клинического влияния после введения терапевтических доз парекоксиба натрия.

Элиминация

Вальдекоксиб выводится путем метаболического превращения в печени, и лишь менее 5 % вальдекоксиба в неизменном виде выводится через почки. Парекоксиб в неизменном виде не обнаруживается в моче, а в кале он обнаруживается лишь в следовых количествах. Примерно 70 % дозы выделяется через почки в форме неактивных метаболитов.

Плазматический клиренс (CL_p) для вальдекоксиба составляет около 6 л/час. После в/в или в/м введения парекоксиба натрия $T_{1/2}$ вальдекоксиба составляет около 8 часов.

Линейность

После в/в введения парекоксиба в диапазоне доз 20, 50 и 80 мг в сутки изменения таких фармакокинетических показателей вальдекоксиба, как площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) и максимальная концентрация (C_{max}), носят линейный характер.

Лица пожилого возраста

Отмечено, что у пациентов пожилого возраста клиренс вальдекоксиба снижен, поэтому концентрация вальдекоксиба в плазме примерно на 40 % выше, чем у молодых. Равновесная концентрация вальдекоксиба в плазме на 16 % выше у женщин пожилого возраста, чем у мужчин пожилого возраста.

Почечная недостаточность

У пациентов с нарушениями функции почек различной степени тяжести при введении 20 мг парекоксиба в/в парекоксиб быстро выводится из плазмы крови. Поскольку для вальдекоксиба почки не играют существенной роли в выведении и, следовательно, состояние их функции не оказывает значимого влияния на фармакокинетику парекоксиба, не выявляется изменение клиренса вальдекоксиба даже у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек, а также у пациентов, находящихся на гемодиализе.

Препарат не выводится при гемодиализе.

Печеночная недостаточность

При поражениях печени средней степени тяжести не отмечается снижение скорости и степени превращения парекоксиба в вальдекоксиб. Поскольку у таких пациентов воздействие вальдекоксиба усиливается более чем в 2 раза (на 130 %), необходимо снижение дозировки (см. раздел 4.2).

У пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени парекоксиб не исследовался, поэтому его применение у таких пациентов не рекомендуется.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лиофилизат

Динатрия гидрофосфат безводный

Фосфорной кислоты раствор 0,05 М или Натрия гидроксид раствор 1 М (для коррекции pH)

Растворитель

Натрия хлорид

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

Использование раствора Лактат Рингера для инъекций или 5 % декстрозы (глюкозы) с раствором Лактата Рингера для инъекций для восстановления препарата Ареспайн Про не рекомендуется, так как это приводит к выпадению осадка.

Применение в качестве растворителя стерильной воды для инъекций также не рекомендуется, поскольку полученный в результате раствор не будет изотоническим.

Введение раствора препарата Ареспайн Про в системы для в/в инфузий, содержащие раствор 5 % декстрозы (глюкозы) в Лактате Рингера, или другие, не перечисленные здесь препараты, не рекомендуется, поскольку это может вызвать выпадение осадка.

Также не допускается введение препарата Ареспайн Про и опиоидных анальгетиков в одном шприце.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон препарата

3 года

Растворитель

5 лет

Приготовленный раствор

Приготовленный раствор необходимо использовать немедленно или в течение 4-х часов при комнатной температуре ниже 25 °С, так как препарат не содержит антимикробных консервантов.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Препарат

Хранить при температуре ниже 25 °С, в оригинальной упаковке (пачке).

Комплект с растворителем

Хранить при температуре ниже 25 °С, в оригинальной упаковке (пачке).

Приготовленный раствор

Приготовленный раствор нельзя охлаждать или замораживать!

Условия хранения после восстановления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 45,04 мг (40 мг парекоксиба натрия) препарата во флаконы бесцветного стекла 1-го гидролитического класса, герметично укупоренные бромо-бутиловыми резиновыми

пробками, обжатые колпачками комбинированными.

По 1, 3, 5 или 10 флаконов с препаратом вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

Растворитель. Натрия хлорид, 0,9 %, растворитель для приготовления лекарственных форм для инъекций

По 2 мл растворителя в ампулы прозрачного нейтрального стекла марки НС-3 или в ампулы прозрачного бесцветного медицинского стекла 1-го гидролитического класса.

По 1, 3 или 5 ампул помещают в контурную ячейковую упаковку без покрытия из пленки поливинилхлоридной.

Упаковка в комплекте с растворителем

1. 1 флакон с препаратом и 1 контурную ячейковую упаковку с 1 ампулой растворителя вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.
2. 3 флакона с препаратом и 1 контурную ячейковую упаковку с 3 ампулами растворителя вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.
3. 5 флаконов с препаратом и 1 контурную ячейковую упаковку с 5 ампулами растворителя вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.
4. 10 флаконов с препаратом и 2 контурные ячейковые упаковки с 5 ампулами растворителя в каждой вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата и другие манипуляции с препаратом

Инструкция по приготовлению лекарственного препарата для применения

Парекоксиб натрия – лиофилизат, не содержащий консервантов. Необходимо соблюдать условия асептики при приготовлении раствора.

Для восстановления раствора используется 2 мл 0,9 % раствора натрия хлорида для инъекций.

Также могут использоваться следующие растворители:

0,9 % стерильный раствор натрия хлорида;

5 % раствор декстрозы (глюкозы) для инъекций;

5 % раствор декстрозы (глюкозы) с 0,45 % натрия хлоридом для инъекций (раствор, приготовленный с использованием указанных растворителей, является изотоническим).

Восстановленный раствор

Прозрачный бесцветный раствор.

Восстановленный раствор следует осмотреть на наличие дополнительных включений, выпадение осадка или наличие твердых частиц. Нельзя использовать раствор, если он обесцвеченный или мутный.

Приготовленный раствор нельзя охлаждать или замораживать!

После восстановления препарат Ареспайн Про можно вводить в трубки системы для в/в инфузий, содержащие следующие растворители:

0,9 % стерильный раствор натрия хлорида;

5 % раствор декстрозы (глюкозы) для инъекций;

5 % раствор декстрозы (глюкозы) с 0,45 % натрия хлоридом;

раствор Лактат Рингера для инъекций.

Трубки системы для внутривенных инфузий после введения препарата, несовместимого с парекоксібом, перед применением препарата Ареспайн Про следует промыть раствором, с которым он совместим.

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

Адрес: 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Телефон: +7 (495) 640-25-28

Электронная почта: reception@promomed.pro

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

Адрес: 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Телефон: +7 (495) 640-25-28

Круглосуточный телефон горячей линии фармаконадзора: 8-800-777-86-04 (бесплатно)

Электронная почта: reception@promomed.pro

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Ареспайн Про доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>.