

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Эторикоксиб ЛЕКАС, 60 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Эторикоксиб ЛЕКАС, 90 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Эторикоксиб ЛЕКАС, 120 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Эторикоксиб ЛЕКАС, 60 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 60,0 мг эторикоксиба.

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

Эторикоксиб ЛЕКАС, 90 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 90,0 мг эторикоксиба.

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

Эторикоксиб ЛЕКАС, 120 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 120,0 мг эторикоксиба.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Двойковыпуклые таблетки круглой формы, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. На поперечном разрезе ядра таблеток имеют белый или почти белый цвет.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Эторикоксиб ЛЕКАС показан к применению у взрослых и детей в возрасте от 16 лет для:

- лечения хронической боли в нижней части спины;
- симптоматической терапии остеоартрита, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, болей и воспалений, связанных с острым подагрическим артритом;
- краткосрочной терапии умеренной острой боли после стоматологических операций.

Решение о назначении селективного ингибитора циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) должно быть

обосновано с учетом рисков для каждого конкретного пациента (см. разделы 4.3, 4.4).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

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 4.4).

Остеоартрит

Рекомендуемая доза составляет 30 мг 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 дозы 90 мг один раз в день может повысить эффективность. При стабилизации клинического состояния пациента целесообразно понизить 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.

Состояния, сопровождающиеся острой болью

При состояниях, сопровождающихся острой болью, эторикоксиб следует принимать только в острый симптоматический период.

Острый подагрический артрит

Рекомендуемая доза составляет 120 мг один раз в день. Продолжительность применения препарата в дозе 120 мг/сут не должна превышать 8 дней.

Острая боль после стоматологических операций

Рекомендуемая доза составляет 90 мг один раз в день. При лечении острой боли после стоматологических операций препарат следует принимать 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 и 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 острой боли после стоматологических операций не должна превышать 90 мг; на период не более 3 дней.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы у пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) не требуется. Следует соблюдать осторожность во время приема эторикоксиба (см. раздел 4.4).

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 1 раз в день.

Рекомендуется соблюдать осторожность при применении препарата 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 (более 10 баллов по шкале Чайлд-Пью), препарат противопоказан для данной группы пациентов (см. разделы 4.3, 4.4, 5.2).

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекции дозы у пациентов с клиренсом креатинина более 30 мл/мин не требуется (см. раздел 5.2). Применение эторикоксиба у пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин противопоказано (см. разделы 4.3, 4.4).

Дети

Эторикоксиб противопоказан для детей и подростков младше 16 лет (см. раздел 4.3).

Способ применения

Внутрь, независимо от приема пищи, запивая небольшим количеством воды.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к эторикоксибу или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения или 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 (НПВП) (в т.ч. в анамнезе).
- Тяжелые нарушения функции печени (сывороточный альбумин менее 25 г/л или более 10 баллов по шкале Чайлд-Пью).
- Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин).
- Воспалительные заболевания кишечника.
- Хроническая сердечная недостаточность (II-IV функциональный класс по NYHA).
- Неконтролируемая артериальная гипертензия, при которой значения артериального давления стойко превышают 140/90 мм рт. ст.
- Подтвержденная ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических артерий и/или цереброваскулярные заболевания.
- Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.
- Подтвержденная гиперкалиемия.
- Прогрессирующие заболевания почек.
- Детский возраст до 16 лет.
- Беременность, период грудного вскармливания.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Эторикоксиб следует принимать с осторожностью у следующих групп пациентов:

- пациенты с повышенным риском развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) вследствие приема НПВП; пациенты пожилого возраста, одновременно принимающие другие НПВП, в том числе ацетилсалициловую кислоту или пациенты с заболеваниями ЖКТ в анамнезе, такими как язвенная болезнь и желудочно-кишечные кровотечения;
- пациенты, имеющие в анамнезе факторы риска сердечно-сосудистых осложнений, такие как дислипидемия/гиперлипидемия, сахарный диабет, артериальная гипертензия, курение;
- пациенты, имеющие в анамнезе сердечную недостаточность, нарушение функции левого желудочка или гипертензию, и пациенты с предшествующими отеками и задержкой жидкости;
- 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;

- пациенты с дегидратацией;
- пациенты с нарушениями функции почек (особенно пациенты пожилого возраста), одновременно принимающие ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II, диуретики;
- пациенты с клиренсом креатинина менее 60 мл/мин;
- пациенты с предшествующим значительным снижением функции почек, с ослабленной функцией почек, декомпенсированной сердечной недостаточностью или циррозом печени, находящиеся в группе риска при длительном приеме НПВП.

Следует соблюдать осторожность при сопутствующей терапии следующими препаратами:

- антикоагулянты (например, варфарин);
- антиагреганты (например, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел);
- препараты, метаболизирующиеся сульфотрансферазами.

Особые указания

Влияние на желудочно-кишечный тракт

Отмечены случаи осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ (перфорация, язвы или кровотечения), иногда с летальным исходом, у пациентов, которые принимали эторикоксиб. Рекомендуется соблюдать осторожность при лечении пациентов с высоким риском развития осложнений со стороны ЖКТ при применении НПВП, в частности у пациентов пожилого возраста, которые одновременно принимают другие НПВП, в т.ч. ацетилсалициловую кислоту, а также у пациентов с такими заболеваниями ЖКТ в анамнезе, как язва или желудочно-кишечное кровотечение.

Существует дополнительный риск 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.

Влияние на сердечно-сосудистую систему

Результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что применение лекарственных препаратов класса селективных ингибиторов ЦОГ-2 связано с повышенным риском развития тромботических явлений (особенно инфаркта миокарда и инсульта) относительно плацебо и некоторых НПВП. Поскольку риск развития сердечно-сосудистых заболеваний при приеме селективных ингибиторов ЦОГ-2 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. разделы 4.2, 4.3, 4.8).

Пациентам с значимыми факторами риска сердечно-сосудистых осложнений (такими как артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, курение) следует назначать эторикокиб только после тщательной оценки пользы и риска.

Селективные ингибиторы ЦОГ-2 не являются заменой ацетилсалициловой кислоты при профилактике сердечно-сосудистых тромбоэмболических заболеваний, вследствие их недостаточного влияния на тромбоциты. Поэтому не следует прекращать применение антиагрегантных препаратов (см. раздел 4.5, 5.1).

Влияние на функцию почек

Почечные простагландины могут играть компенсаторную роль в поддержании почечной перфузии. При наличии условий, отрицательно влияющих на почечную перфузию, применение эторикокиба 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 контролировать функцию почек.

Задержка жидкости, отеки и артериальная гипертензия

Как и в случае применения других препаратов, ингибирующих синтез простагландинов, у пациентов, принимающих эторикокиб, наблюдались задержка жидкости, отек и артериальная гипертензия.

Применение всех НПВП, включая эторикокиб, может быть связано с возникновением или рецидивом хронической сердечной недостаточности. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Эторикокиб ЛЕКАС пациентам, у которых в анамнезе имеются сердечная недостаточность, нарушения функции левого желудочка или артериальная гипертензия, а также пациентам с уже имеющимися отеками, возникшими по любой другой причине. При появлении клинических признаков ухудшения состояния у таких пациентов следует принять соответствующие меры, включая отмену эторикокиба.

Применение эторикокиба, особенно в высоких дозах, может быть связано с более частой и тяжелой артериальной гипертензией, чем при применении некоторых других НПВП и селективных ингибиторов ЦОГ-2. Во время приема эторикокиба требуется тщательный контроль артериального давления в течение первых двух недель после начала лечения и периодически в дальнейшем (см. раздел 4.3). При значительном повышении

артериального давления 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 выявления постоянных отклонений показателей функции печени (в три раза выше верхнего предела нормы) применение препарата Эторикоксиб ЛЕКАС должно быть прекращено.

Общие указания

Если во время применения препарата у пациента наблюдается ухудшение функций какой-либо из систем органов, указанных выше, следует предпринять соответствующие меры и рассмотреть вопрос о прекращении терапии эторикоксибом. При применении эторикоксиба у пациентов пожилого возраста и пациентов с нарушением функции почек, печени или сердца необходимо соответствующее медицинское наблюдение.

С осторожностью следует начинать лечение эторикоксибом у пациентов с дегидратацией. Перед началом терапии эторикоксибом рекомендуется провести регидратацию.

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 4.8). 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 4.8).

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 4.5).

Применение эторикоксиба, как и других препаратов, ингибирующих ЦОГ и синтез простагландинов, не рекомендуется женщинам, которые планируют беременность (см. 4.6, 5.1).

Вспомогательные вещества

Лактозы моногидрат

Препарат Эторикоксиб ЛЕКАС содержит лактозы моногидрат. Пациенты с такими врожденными заболеваниями, как непереносимость лактозы, врожденная недостаточность лактазы и нарушение всасывания глюкозы-галактозы, не должны применять данный препарат.

Натрий

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия в одной таблетке, то есть, по сути, не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Фармакодинамическое взаимодействие

Пероральные антикоагулянты (варфарин)

У пациентов, получающих варфарин, прием эторикоксиба в дозе 120 мг в день сопровождался увеличением примерно на 13 % Международного нормализованного отношения (МНО) протромбинового времени. У пациентов, получающих пероральные антикоагулянты, следует контролировать показатели МНО в особенности в первые несколько дней в начале лечения или при изменении дозы эторикоксиба.

Диуретические препараты, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и антагонисты ангиотензина II

НПВП могут ослаблять эффект диуретиков и других антигипертензивных препаратов. У некоторых пациентов с нарушениями функции почек (например, у пациентов с дегидратацией или у пациентов пожилого возраста) 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. Такую комбинацию следует назначать с осторожностью, особенно пациентам пожилого возраста. В начале комбинированного лечения, а также с определенной периодичностью в дальнейшем следует провести восполнение дефицита жидкости и рассмотреть вопрос мониторинга функции почек.

Ацетилсалициловая кислота

В исследовании с участием здоровых добровольцев эторикоксиб в дозе 120 мг один раз в день в равновесном состоянии не влиял на антитромбоцитарную активность ацетилсалициловой кислоты (81 мг один раз в день). Эторикоксиб можно применять одновременно с ацетилсалициловой кислотой в низких дозах, предназначенных для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Однако одновременное назначение низких доз ацетилсалициловой кислоты и эторикоксиба может привести к увеличению частоты язвенного поражения ЖКТ и других осложнений по сравнению с приемом одного эторикоксиба. Одновременное применение эторикоксиба с ацетилсалициловой кислотой в дозах, превышающих рекомендованные для профилактики сердечно-сосудистых осложнений, а также с другими НПВП не рекомендуется.

Циклоспорин и такролимус

Взаимодействие эторикоксиба с этими препаратами не изучалось, однако одновременное применение НПВП с циклоспорином и 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 мг, 90 мг 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 мг и 90 мг не оказывал влияния на концентрацию в плазме и почечный клиренс метотрексата. В одном исследовании эторикоксиб в дозе 120 мг не оказывал влияния на фармакокинетические показатели метотрексата. В другом исследовании концентрация метотрексата в плазме повышалась на 28%, а почечный клиренс метотрексата снижался на 13%. При одновременном применении эторикоксиба и метотрексата следует вести наблюдение за возможным появлением токсических эффектов метотрексата.

Пероральные контрацептивы

Прием эторикоксиба в дозе 60 мг в течение 21 дня с пероральными контрацептивами, содержащими 35 мкг этинилэстрадиола (ЭЭ) и от 0,5 до 1 мг норэтиндрона, увеличивает

равновесную $AUC_{0-24ч}$ для ЭЭ на 37%. Прием эторикоксиба в дозе 120 мг в течение 21 дня с вышеуказанными пероральными контрацептивами (одновременно или с интервалом в 12 часов) увеличивает равновесную $AUC_{0-24ч}$ для ЭЭ на 50-60%. Это увеличение концентрации ЭЭ следует принимать во внимание при выборе соответствующего перорального контрацептива для одновременного применения с эторикоксибом. Подобный факт может приводить к увеличению частоты развития нежелательных явлений, например, венозных тромбозов 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 увеличивает среднее значение равновесной $AUC_{0-24ч}$ неконъюгированного эстрогена (41%), эквилина (76%) и 17- β -эстрадиола (22%). Влияние доз эторикоксиба, рекомендованных для длительного применения (30, 60 и 90 мг) не изучалось. Эторикоксиб в дозе 120 мг изменял экспозицию ($AUC_{0-24ч}$) 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 реакций, 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 $AUC_{0-24ч}$ в равновесном состоянии или влияния на выведение дигоксина почками. Вместе с тем, эторикоксиб повышает C_{max} дигоксина (в среднем 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 и 3A4. В исследовании с участием здоровых добровольцев ежедневное применение эторикоксиба в дозе 120 мг не оказывало влияния на активность изофермента CYP3A4 в печени, согласно результатам эритромицинового дыхательного теста.

Влияние других препаратов на фармакокинетику эторикоксиба

Кетоконазол

Кетоконазол (мощный ингибитор CYP3A4) при назначении здоровым добровольцам в дозе 400 мг один раз в день в течение 11 дней не оказывал какого-либо клинически значимого влияния на фармакокинетику одной дозы эторикоксиба 60 мг (увеличение AUC на 43%).

Вориконазол и миконазол

Одновременное применение эторикоксиба и сильных ингибиторов CYP3A4 (вориконазола перорально или миконазола в виде перорального геля) вызывало небольшое увеличение экспозиции эторикоксиба, которое на основании опубликованных данных не было признано клинически значимым.

Рифампицин

Одновременный прием эторикоксиба и рифампицина - мощного индуктора системы цитохромов - приводило к снижению концентрации эторикоксиба в плазме крови на 65%. Такое взаимодействие может сопровождаться рецидивом симптомов, однако применять эторикоксиб в дозах, которые превышают рекомендованные для каждого показания (см. раздел 4.2) не следует, поскольку комбинированное применение рифампицина и эторикоксиба в таких дозах не изучалось.

Антациды

Антациды не оказывают клинически значимого влияния на фармакокинетику эторикоксиба.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

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 течение последнего триместра беременности к преждевременному закрытию артериального протока у плода.

При применении эторикоксиба женщинами в сроке беременности более 20 недель возможно развитие маловодия и/или патологии почек у новорожденных (неонатальная почечная дисфункция).

Препарат Эторикоксиб ЛЕКАС противопоказан в период беременности.

Если в период лечения наступила беременность, то препарат следует отменить.

Лактация

У лактирующих крыс эторикоксиб выделяется с молоком. Исследований, подтверждающих выделение эторикоксиба с грудным молоком у женщин, не проводилось. На время приема эторикоксиба грудное вскармливание следует прекратить.

Фертильность

Применение эторикоксиба, как и других препаратов, ингибирующих ЦОГ-2 и синтез простагландинов, не рекомендуется женщинам, которые планируют беременность.

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

В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. Пациенты, у которых отмечались случаи головокружений, сонливости или слабости, должны воздержаться от управления транспортными средствами и работы с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота нежелательных реакций, приведенных ниже, определялась соответственно следующему (классификация Всемирной организации здравоохранения): 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).

Следующие нежелательные реакции были зарегистрированы с большей частотой при применении эторикоксиба, чем при применении плацебо, в клинических исследованиях,

включавших пациентов с остеоартрозом, ревматоидным артритом, 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, а также в ходе постмаркетингового применения.

Класс система/орган	Нежелательное явление	Частота
<i>Инфекционные и паразитарные заболевания</i>	альвеолярный остит	часто
	гастроэнтерит, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящего тракта	нечасто
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	анемия (в основном в результате желудочно-кишечного кровотечения), лейкопения, тромбоцитопения	нечасто
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	реакции гиперчувствительности ^{1,3}	нечасто
	ангионевротический отек, анафилактические/анафилактоидные реакции, включая шок ¹	редко
<i>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</i>	отеки, задержка жидкости	часто
	изменение аппетита, увеличение массы тела	нечасто
<i>Нарушения психики</i>	тревога, депрессия, нарушения концентрации, галлюцинации ¹	нечасто
	спутанность сознания ¹ , беспокойство ¹	редко
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	головная боль, головокружение	часто
	нарушение вкуса, сонливость, бессонница, парестезия/гипестезия	нечасто
	внутричерепное кровоизлияние ⁵	частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	нечеткость зрения, конъюнктивит	нечасто
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения</i>	звон в ушах, вертиго	нечасто
<i>Нарушения со стороны</i>	ощущение сердцебиения, аритмия ¹	часто

<i>сердца</i>	фибрилляция предсердий, тахикардия, нечасто	
	хроническая сердечная недостаточность, неспецифические изменения на ЭКГ, стенокардия ¹ , инфаркт миокарда ⁴	
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	артериальная гипертензия	часто
	«приливы», нарушение мозгового кровообращения ⁴ , транзиторная ишемическая атака, гипертонический криз ¹ , васкулит ¹	нечасто
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	бронхоспазм ¹	часто
	кашель, одышка, носовое кровотечение	нечасто
	легочная эмболия	частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	боль в животе	очень часто
	запор, метеоризм, гастрит, изжога/гастроэзофагеальный рефлюкс, диарея, диспепсия/дискомфорт в эпигастрии, тошнота, рвота, эзофагит, язвы слизистой оболочки полости рта	часто
	вздутие живота, изменение перистальтики, сухость слизистой оболочки полости рта, гастродуоденальная язва, язва слизистой оболочки желудка, язвы желудочно-кишечного тракта (с кровотечением или перфорацией), синдром раздраженного кишечника, панкреатит ¹	нечасто
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	повышение активности АЛТ/АСТ	часто
	гепатит ¹	редко
	печеночная недостаточность ¹ , желтуха ¹	редко ²
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	экхимоз	часто
	отечность лица, кожный зуд, сыпь, эритема ¹ , крапивница ¹	нечасто
	синдром Стивенса-Джонсона ¹ , токсический эпидермальный некролиз ¹ , фиксированная лекарственная эритема ¹	редко ²

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	спазмы/судороги мышц, скелетно-мышечная боль/скованность	нечасто
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	протеинурия, повышение креатинина в сыворотке крови, декомпенсированная почечная недостаточность/почечная недостаточность ¹	нечасто
Общие расстройства и нарушения в месте введения	астения/слабость, гриппоподобный синдром	часто
	боль в грудной клетке	нечасто
Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований	повышение азота мочевины крови, повышение активности креатинфосфокиназы, гиперкалиемия, повышение мочевой кислоты	нечасто
	снижение натрия в сыворотке крови	редко
¹ Данная нежелательная реакция была зарегистрирована в ходе постмаркетингового наблюдения. Частота сообщений для нее оценивается на основании наиболее высокой частоты, наблюдавшейся по данным клинических исследований, объединенных в зависимости от показания к применению и утвержденной дозы. ² Частотная категория «Редко» была определена в соответствии с руководством (версия 2, сентябрь 2009 г.) для Общей Характеристики Препарата (SmPC) на основании расчетной верхней границы 95% доверительного интервала для 0 событий, учитывая количество пациентов, получавших препарат Аркоксиа в анализе данных III фазы, объединенных в зависимости от дозы и показания к применению (n=15470). ³ Гиперчувствительность включает термины «аллергия», «лекарственная аллергия», «гиперчувствительность к лекарственному средству», «гиперчувствительность», «гиперчувствительность неутонченная», «реакция гиперчувствительности» и «неспецифическая аллергия». ⁴ По результатам данных анализа долгосрочных плацебо-контролируемых и активно-контролируемых клинических исследований при применении селективных ингибиторов ЦОГ-2 повышается риск развития серьезных артериальных тромботических явлений, включая инфаркт миокарда и инсульт. Исходя из имеющихся данных, маловероятно, что абсолютный риск развития данных явлений превышает 1% в год (нечасто). ⁵ Внутрочерепное кровоизлияние наблюдалось у пациентов с дополнительными факторами риска, такими как гипертензия, тромбоцитопения и применение варфарина		

Следующие серьезные нежелательные явления были зарегистрированы в связи с приемом НПВП и не могут быть исключены для эторикоксиба: нефротоксичность, включая интерстициальный нефрит и нефротический синдром.

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 сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

109012, Москва, Славянская площадь, д.4, стр.1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Телефон: +7 (800) 550-99-03

pharm@roszdravnadzor.gov.ru

<https://roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

В клинических испытаниях 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 данные об острой передозировке эторикоксибом, однако, в большинстве случаев о нежелательных реакциях не сообщалось.

Симптомы

Наиболее частые нежелательные реакции соответствовали профилю безопасности эторикоксиба (нарушения со стороны ЖКТ, кардиоренальные явления).

Лечение

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 препарата при перитонеальном диализе не изучалось.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противовоспалительные и противоревматические препараты; нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты; коксибы.

Код АТХ: M01AH05

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Эторикоксиб при пероральном приеме в терапевтических концентрациях является селективным ингибитором циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2). В клинических фармакологических исследованиях эторикоксиб дозозависимо ингибировал ЦОГ-2 не оказывая влияния на ЦОГ-1 при применении суточной дозы до 150 мг. Эторикоксиб не

ингибирует синтез простагландинов в слизистой оболочке желудка и не влияет на функцию тромбоцитов.

Циклооксигеназа отвечает за синтез простагландинов. Выделены две изоформы циклооксигеназы: ЦОГ-1 и ЦОГ-2. ЦОГ-2 представляет собой фермент, который индуцируется под действием различных провоспалительных медиаторов и рассматривается как основной фермент, отвечающий за синтез простаноидных медиаторов боли, воспаления и лихорадки. ЦОГ-2 участвует в процессах овуляции, имплантации и закрытия артериального протока, регуляции функции почек и центральной нервной системы (индукция лихорадки, ощущения боли, когнитивная функция), а также может играть роль в процессе заживления язв. ЦОГ-2 была обнаружена в тканях, окружающих язвы желудка у человека, но ее значение для заживления язвы не установлено.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Эторикоксиб хорошо всасывается при приеме внутрь. Абсолютная биодоступность при приеме внутрь составляет около 100%. При применении препарата у взрослых натошак в дозе 120 мг один раз в сутки до достижения равновесного состояния максимальная концентрация (C_{max}) – 3,6 мкг/мл, время достижения максимальной концентрации (TC_{max}) в плазме крови – 1 ч после приема препарата. Средняя геометрическая площадь под кривой ($AUC_{0-24ч}$) составляла 37,8 мкг*ч/мл. Фармакокинетика эторикоксиба в пределах диапазона 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 C_{max} на 36% и увеличению TC_{max} на 2 ч.

Распределение

Эторикоксиб приблизительно на 92% связывается с белками плазмы крови у человека при концентрациях 0,05-5 мкг/мл. Объем распределения (V_{dss}) в равновесном состоянии составляет около 120 л.

Эторикоксиб проникает через плацентарный и гематоэнцефалический барьер.

Биотрансформация

Эторикоксиб интенсивно метаболизируется в печени, с участием ферментов системы цитохромов CYP и образованием 6-гидроксиметил-эторикоксиба. Менее 1% дозы выводится почками в неизмененном виде. CYP3A4, по-видимому, способствует метаболизму эторикоксиба *in vivo*. Исследования *in vitro* указывают, что 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. Основными являются 6-гидроксиметил-эторикоксиб и его производное 6-карбокси-ацетил-эторикоксиб. Эти метаболиты не влияют на ЦОГ-1 и совсем неактивны или мало активны в отношении ЦОГ-2.

Элиминация

После однократного внутривенного введения 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.

Равновесная концентрация достигается при ежедневном приеме 120 мг эторикоксиба 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 пациентов пожилого возраста сопоставима с фармакокинетикой у молодых. Корректировка доз не требуется.

Пол

Фармакокинетические отличия у мужчин и у женщин отсутствуют

Печеночная недостаточность

У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени тяжести (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью) однократный прием препарата в дозе 60 мг/сут сопровождался увеличением на 16% показателя AUC 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 препарат в дозе 60 мг через день, среднее значение AUC было таким же, как у здоровых лиц, принимавших препарат каждый день в той же дозе.

Данные клинических и фармакокинетических исследований у пациентов с тяжелыми нарушениями печени (более 10 баллов по шкале Чайлд-Пью) отсутствуют.

Почечная недостаточность

Фармакокинетические показатели однократного приема эторикоксиба в дозе 120 мг у пациентов с нарушениями функции почек средней и тяжелой степени и с терминальной

стадией хронической почечной недостаточности (ХПН), находящихся на гемодиализе, не отличались существенно от показателей здоровых пациентов. Гемодиализ незначительно влияет на выведение (клиренс диализа – около 50 мл/мин).

Дети

Фармакокинетические показатели эторикоксиба у детей младше 12 лет не изучались.

В фармакокинетическом исследовании, проводившемся у подростков в возрасте от 12 до 17 лет, фармакокинетика у пациентов с массой тела от 40 до 60 кг при приеме эторикоксиба в дозе 60 мг один раз в день и у пациентов с массой тела более 60 кг при приеме эторикоксиба в дозе 90 мг один раз в день была аналогична фармакокинетике у взрослых пациентов при приеме эторикоксиба в дозе 90 мг один раз в день. Безопасность и эффективность эторикоксиба у детей не установлена.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая тип 101 и 102

Лактозы моногидрат

Повидон К-30

Кроскармеллоза

Магния стеарат

Пленочная оболочка:

Гипромеллоза

Макрогол

Тальк

Титана диоксид.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25°C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 7 таблеток в контурную ячейковую упаковку из плёнки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 28 таблеток в банки полимерные из полиэтилентерефталата с крышками из полиэтилена.

1, 2 или 4 контурных ячейковых упаковок или 1 банка вместе с инструкцией по

медицинскому применению в пачке из картона.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ЗАО «Березовский фармацевтический завод»,

623704, Свердловская обл., г. Березовский, улица Кольцевая, 13а

тел./факс: (343) 215-89-01

e-mail: info@uralbfz.ru.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ЗАО «Березовский фармацевтический завод»,

623704, Свердловская обл., г. Березовский, улица Кольцевая, 13а

тел./факс: (343) 215-89-01

e-mail: info@uralbfz.ru.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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