

ЗАО «Березовский фармацевтический завод»

Утверждаю:
Исполнительный директор ЗАО «БФЗ»
Барашков В.Ф. _____

«_____» _____ 2021 г.

Приложение № 1 к инструкции по
медицинскому применению

Разработано согласно ЛП-006408 от 18.08.20 Изм.№1 от 19.05.21 взамен ЛП-006408 от 18.08.20

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Эторикоксиб ЛЕКАС

Регистрационный номер: ЛП-006408

Торговое наименование: Эторикоксиб ЛЕКАС

Международное непатентованное или группировочное наименование: Эторикоксиб

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав:

Состав на одну таблетку:

Для дозировки 60 мг:

Действующее вещество: эторикоксиб – 60,0 мг;

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая тип 101 и 102 – 60,0 мг;
лактозы моногидрат – 70,0 мг; повидон К-30 или К-29/32 – 6,0 мг; кроскармеллоза –
2,0 мг; магния стеарат – 2,0 мг;

Пленочная оболочка: гипромеллоза – 6,0 мг; макрогол – 1,2 мг; тальк – 1,65 мг; титана
диоксид – 1,15 мг.

Для дозировки 90 мг:

Действующее вещество: эторикоксиб – 90,0 мг;

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая тип 101 и 102 – 90,0 мг;
лактозы моногидрат – 105,0 мг; повидон К-30 или К-29/32 – 9,0 мг; кроскармеллоза –
3,0 мг; магния стеарат – 3,0 мг;

Пленочная оболочка: гипромеллоза – 9,0 мг; макрогол – 1,8 мг; тальк – 2,48 мг; титана
диоксид – 1,72 мг.

Для дозировки 120 мг:

Действующее вещество: эторикокиб – 120,0 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая тип 101 и 102 – 120,0 мг; лактозы моногидрат – 140,0 мг; повидон К-30 или К-29/32 – 12,0 мг; кроскармеллоза – 4,0 мг; магния стеарат – 4,0 мг;

Пленочная оболочка: гипромеллоза – 12,0 мг; макрогол – 2,4 мг; тальк – 3,3 мг; титана диоксид – 2,3 мг.

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

Фармакотерапевтическая группа: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

Код АТХ: M01AH05

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

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

Фармакокинетика

Абсорбция

Эторикокиб хорошо 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 (C_{\max}) – 3,6 мкг/мл, время достижения максимальной концентрации ($T_{C_{\max}}$) в плазме крови – 1 ч после приема препарата. Средняя геометрическая площадь под кривой ($AUC_{0-24\text{ ч}}$) 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 $T_{C_{\max}}$ 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.

Метаболизм

Эторикоксиб интенсивно метаболизируется в печени, с участием ферментов системы цитохромов CYP и образованием 6-гидроксиметил-эторикоксиба. Менее 1% дозы выводится почками в неизменном 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-карбоксии-ацетил-эторикоксиб. Эти метаболиты не влияют на ЦОГ-1 и совсем неактивны или мало активны в отношении ЦОГ-2.

Выведение

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 неизменном 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

Пожилые пациенты

Фармакокинетика у пожилых пациентов (старше 65 лет) 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.

Показания к применению

Лечение хронической боли в нижней части спины.

Симптоматическая терапия остеоартрита, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, болей и воспалений, 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 рисков для каждого конкретного пациента (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к эторикоксибу или любому другому компоненту препарата.
- 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 (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.

С осторожностью

Эторикоксиб следует принимать с осторожностью у следующих групп пациентов:

- пациенты с повышенным риском развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта вследствие приема НПВП; пациенты пожилого возраста, одновременно принимающие другие НПВП, в том числе ацетилсалициловую кислоту или пациенты с заболеваниями желудочно-кишечного тракта 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 пожилые пациенты), 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.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

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.

Грудное вскармливание

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.

Способ применения и дозы

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

Эторикоксиб следует принимать в минимальной эффективной дозе минимально возможным коротким курсом.

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.

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

Пожилые

Коррекции дозы у пациентов пожилого возраста не требуется. Следует соблюдать осторожность во время приема эторикокиба (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 1 раз в день.

Рекомендуется соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с нарушениями функции печени средней степени тяжести, так как клинический опыт применения эторикокиба у данной группы пациентов ограничен. В связи с отсутствием клинического опыта применения эторикокиба у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (более 10 баллов по шкале Чайлд-Пью), препарат противопоказан для данной группы пациентов (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакокинетика», а также разделы «Противопоказания», «Особые указания»).

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекции дозы у пациентов с клиренсом креатинина более 30 мл/мин не требуется (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакокинетика»). Применение эторикокиба у пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин противопоказано (см. разделы «Противопоказания», «Особые указания»).

Дети

Эторикоксиб противопоказан для детей и подростков младше 16 лет (см. раздел «Противопоказания»).

Побочное действие

Частота побочных эффектов, приведенных ниже, определялась соответственно следующему (классификация Всемирной организации здравоохранения): очень часто (более 10%), часто (более 1% и менее 10%), нечасто (более 0,1% и менее 1%), редко (более 0,01% и менее 0,1%), очень редко (менее 0,01%), включая отдельные сообщения; частота неизвестна (не может быть оценена при помощи доступных данных).

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.

<i>Класс система/орган</i>	<i>Нежелательное явление</i>	<i>Частота</i>
<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	нечасто
	ангионевротический отек, анафилактические/анафилактоидные реакции, включая шок	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	нечасто
	спутанность сознания, беспокойство	редко

<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	головная боль, головокружение	часто
	нарушение вкуса, сонливость, бессонница, парестезия/гипестезия	нечасто
<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 сердца</i>	ощущение сердцебиения, аритмия	часто
	фибрилляция предсердий, тахикардия, хроническая сердечная недостаточность, неспецифические изменения на ЭКГ, стенокардия, инфаркт миокарда*	нечасто
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	артериальная гипертензия	часто
	«приливы», нарушение мозгового кровообращения, транзиторная ишемическая атака, гипертонический криз, васкулит	нечасто
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	бронхоспазм	часто
	кашель, одышка, носовое кровотечение	нечасто
<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	нечасто
<i>Нарушения со стороны</i>	повышение активности АЛТ/АСТ	часто

<i>печени и желчевыводящих путей</i>	гепатит, печеночная недостаточность, желтуха	редко
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	экхимоз	часто
	отечность лица, кожный зуд, сыпь, эритема, крапивница	нечасто
	синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, фиксированная лекарственная эритема	редко
<i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</i>	спазмы/судороги мышц, скелетно-мышечная боль/скованность	нечасто
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	протеинурия, повышение креатинина в сыворотке крови, почечная недостаточность	нечасто
<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>	астения/слабость, гриппоподобный синдром	часто
	боль в грудной клетке	нечасто
<i>Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований</i>	повышение азота мочевины крови, повышение активности креатинфосфокиназы, гиперкалиемия, повышение мочевой кислоты	нечасто
	снижение натрия в сыворотке крови	редко

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

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.

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

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. Наиболее частые нежелательные реакции соответствовали профилю безопасности эторикоксиба (нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, 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 препарата при перитонеальном диализе не изучалось.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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 протромбинового времени (МНО). 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 пожилых пациентов) 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 желудочно-кишечного тракта 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 (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 (сильные ингибиторы CYP3A4). Одновременное применение эторикоксиба и 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 «Способ применения и дозы») не следует, поскольку комбинированное применение рифампицина и эторикоксиба в таких дозах не изучалось.

Антациды не оказывают клинически значимого влияния на фармакокинетику эторикоксиба.

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 пожилых пациентов, 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 «Противопоказания», «Способ применения и дозы», «Побочное действие»).

Пациентам с значимыми факторами риска сердечно-сосудистых осложнений (такими как артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, курение) следует назначать эторикоксиб 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 «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакодинамика», и раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Влияние на функцию почек

Почечные простагландины могут играть компенсаторную роль в поддержании почечной перфузии. При наличии условий, отрицательно влияющих на почечную перфузию, применение эторикоксиба 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 эторикоксиб, наблюдались задержка жидкости, отек и

артериальная гипертензия. Применение всех НПВП, включая эторикоксиб, может быть связано с возникновением или рецидивом хронической сердечной недостаточности. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Эторикоксиб 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 эторикоксиба.

Применение эторикоксиба, 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 эторикоксиба требуется тщательный контроль артериального давления в течение первых двух недель после начала лечения и периодически в дальнейшем (см. раздел «Противопоказания»). 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 аспаратаминотрансферазы (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 «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 средствами»).

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 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.

Влияние на управление транспортными средствами и работу 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.

Форма выпуска

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

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 банку вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачку из картона.

Условия хранения

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

Срок годности

3 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение/

Производитель/Организация, принимающая претензии:

ЗАО «Березовский фармацевтический завод», Россия, 623704, Свердловская обл.,

г. Берёзовский, улица Кольцевая, 13а, тел./факс: (343) 215-89-01; e-mail: info@uralbfz.ru.

Разработал: Начальник ПТО

Согласовал: И.о.начальника ОКК

УЛФН

ЗИДП