

Торговое наименование: Дилакса®

Международное непатентованное наименование: целекоксиб

Лекарственная форма: капсулы

Номер регистрационного удостоверения ЛП-002552

1 капсула 100 мг/200 мг содержит:

Действующее вещество:

Целекоксиб 100,00 мг/200,00 мг

Вспомогательные вещества указаны в разделе 6.1.

Капсулы 100 мг. Твердые желатиновые капсулы № 3 белого цвета (корпус и крышечка). Содержимое капсул – гранулированный порошок белого или почти белого цвета.

Капсулы 200 мг. Твердые желатиновые капсулы № 1 коричневатого-желтого цвета (корпус и крышечка). Содержимое капсул – гранулированный порошок белого или почти белого цвета.

4.1 Терапевтические показания

Симптоматическое лечение остеоартроза, ревматоидного артрита и анкилозирующего спондилита.

Болевой синдром (боли в спине, костно-мышечные, послеоперационные и другие виды боли).

Лечение первичной дисменореи.

4.2 Способ применения и дозы

Внутрь, не разжевывая, запивая водой, независимо от приема пищи.

Поскольку риск сердечно-сосудистых осложнений может возрасти с увеличением дозы и продолжительности приема препарата Дилакса®, следует принимать минимальную эффективную дозу препарата минимально возможным коротким курсом. Максимальная рекомендованная суточная доза при длительном приеме составляет 400 мг.

Симптоматическое лечение остеоартроза: рекомендованная доза составляет 200 мг в сутки в 1 или 2 приема.

Симптоматическое лечение ревматоидного артрита: рекомендованная доза составляет 100 мг или 200 мг 2 раза в сутки.

Симптоматическое лечение анкилозирующего спондилита: рекомендованная доза составляет 200 мг в сутки в 1 или 2 приема. У некоторых пациентов отмечена эффективность применения 400 мг в сутки.

Лечение болевого синдрома и первичной дисменореи: рекомендованная начальная доза составляет 400 мг, с последующим, при необходимости, приемом дополнительной дозы в 200 мг в первый день. В последующие дни рекомендованная доза составляет 200 мг 2 раза в сутки, по необходимости.

Пациенты пожилого возраста: обычно коррекции дозы не требуется. Однако у пациентов с массой тела менее 50 кг лечение лучше начинать с минимальной рекомендованной дозы.

Нарушение функции печени: у пациентов с легкой степенью тяжести печеночной недостаточности (класс А по классификации Чайлд-Пью) коррекции дозы не требуется. У пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести (класс В по классификации Чайлд-Пью) следует снизить начальную рекомендованную дозу препарата вдвое. Опыта применения препарата Дилакса® у пациентов с тяжелой степенью тяжести печеночной недостаточности (класс С по классификации Чайлд-Пью) нет (см. раздел «Противопоказания»).

Нарушение функции почек: у пациентов с легкой и средней степенью тяжести почечной недостаточности коррекции дозы не требуется. Опыта применения препарата Дилакса® у пациентов с тяжелой степенью тяжести почечной недостаточности нет (см. разделы «Особые указания», «Противопоказания»).

Одновременное применение с флуконазолом: при одновременном применении флуконазола (ингибитор изофермента CYP2C9) и препарата Дилакса® следует снизить начальную рекомендованную дозу препарата вдвое. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении с другими ингибиторами изофермента CYP2C9.

Медленный метаболизм субстратов изофермента CYP2C9: у пациентов, являющихся медленными метаболиторами или с подозрением на такое состояние, следует применять препарат Дилакса® с осторожностью, так как это может привести к накоплению целекоксиба в высоких концентрациях в плазме крови. У таких пациентов следует снизить начальную рекомендованную дозу вдвое.

4.3 Противопоказания

Повышенная чувствительность к целекоксибу или любому другому компоненту препарата.

Известная повышенная чувствительность к сульфонамидам.

Полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других НПВП, включая другие ингибиторы ЦОГ-2 (в том числе в анамнезе).

Период после проведения операции аортокоронарного шунтирования.

Активные эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения или желудочно-кишечное кровотечение.

Воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) в фазе обострения.

Хроническая сердечная недостаточность (II-IV функциональный класс по классификации NYHA).

Клинически подтвержденная ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических артерий и цереброваскулярные заболевания в выраженной стадии.

Геморрагический инсульт.

Субарахноидальное кровоизлияние.

Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

Тяжелая печеночная недостаточность (класс С по классификации Чайлд-Пью) (нет опыта применения).

Тяжелая почечная недостаточность (КК менее 30 мл/мин), прогрессирующие заболевания почек, подтвержденная гиперкалиемия (нет опыта применения).

Возраст до 18 лет (нет опыта применения).

Непереносимость лактозы, дефицит лактазы или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (препарат Дилакса® содержит лактозу).

С осторожностью

Заболевания желудочно-кишечного тракта (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, язвенный колит, болезнь Крона, кровотечения в анамнезе),

наличие инфекции *Helicobacter pylori*, одновременное применение с дигоксином, антикоагулянтами (например, варфарин), антиагрегантами (например, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел), глюкокортикостероидами (ГКС) для приема внутрь (например, преднизолон), диуретиками, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (например, циталопрам, флуоксетин, пароксетин, сертралин), ингибиторами изофермента CYP2C9, у пациентов, которые являются медленными метаболиторами или имеется подозрение на такое состояние, задержка жидкости и отеки, нарушение функции печени средней степени тяжести (см. раздел «Особые указания»), заболевания печени в анамнезе, печеночная порфирия, нарушение функции почек (КК 30-60 мл/мин), значительное снижение объема циркулирующей крови (в том числе после хирургического вмешательства), заболевания сердечно-сосудистой системы, артериальная гипертензия (см. раздел «Особые указания»), цереброваскулярные заболевания, дислипидемия/гиперлипидемия, сахарный диабет, заболевания периферических артерий, длительное применение НПВП, тяжелые соматические заболевания, у пациентов пожилого возраста (в том числе получающих диуретики, ослабленных пациентов с низкой массой тела), курение, туберкулез, алкоголизм.

4.4 Особые указания и меры предосторожности

Препарат Дилакса®, обладающий жаропонижающим действием, может снизить диагностическое значение лихорадки, что затрудняет диагностику инфекции.

Влияние на сердечно-сосудистую систему

Целекоксиб, как и все коксибы, может увеличивать риск развития серьезных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, таких как тромбообразование, инфаркт миокарда и инсульт, которые могут привести к летальному исходу. Риск развития этих реакций возрастает с увеличением дозы, длительности приема препарата, а также у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы или с факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. С целью снижения риска развития этих реакций препарат Дилакса® следует применять в минимальных эффективных дозах и минимально возможным коротким курсом (на усмотрение лечащего врача). Лечащий врач и пациент должны учитывать возможность развития таких осложнений даже при отсутствии ранее известных симптомов нарушения функции сердечно-сосудистой системы. Пациенты должны быть информированы о симптомах серьезных нежелательных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы и о мерах, которые следует предпринять в случае их возникновения.

При применении НПВП (селективные ингибиторы ЦОГ-2) у пациентов после операции аортокоронарного шунтирования с целью лечения болевого синдрома в первые 10-14 дней возможно повышение частоты инфарктов миокарда и нарушений мозгового кровообращения.

Целекоксиб не оказывает антиагрегантного действия на тромбоциты, поэтому им не следует заменять ацетилсалициловую кислоту с целью профилактики тромбоэмболии. Также в связи с этим не следует отменять антиагрегантную терапию (например, ацетилсалициловую кислоту) у пациентов с риском развития тромбоэмболических осложнений.

Как и все НПВП, целекоксиб может приводить к повышению АД, что может стать причиной осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Как и другие НПВП, целекоксиб следует применять с осторожностью у пациентов с артериальной гипертензией. В начале и во время терапии целекоксибом следует контролировать АД.

Влияние на пищеварительную систему

У пациентов, принимавших целекоксиб, наблюдались крайне редкие случаи перфорации, изъязвления и кровотечения из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Риск развития этих осложнений при применении НПВП наиболее высок у пациентов пожилого возраста, пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, у пациентов, одновременно

получающих ацетилсалициловую кислоту, и у пациентов с такими заболеваниями ЖКТ как язва, кровотечение, воспалительные процессы в стадии обострения и в анамнезе. Другими факторами риска развития кровотечения из ЖКТ являются одновременное применение ГКС для приема внутрь или антикоагулянтов, длительная терапия НПВП, курение, прием этанола. Большинство спонтанных сообщений о серьезных побочных реакциях с летальным исходом были отмечены у пациентов пожилого возраста и ослабленных пациентов.

Одновременное применение с варфарином и другими антикоагулянтами

При одновременном применении НПВП с пероральными антикоагулянтами повышается риск кровотечений. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении этих препаратов. Пероральные антикоагулянты включают варфарин, антикоагулянты кумаринового ряда и пероральные антикоагулянты прямого действия (например, аписабан, дабигатран и ривароксабан). Сообщалось о серьезных (некоторые из них были фатальными) кровотечениях у пациентов, которые одновременно с целекоксибом применяли варфарин или аналогичные средства. Учитывая наличие сообщений об удлинении протромбинового времени, после начала лечения препаратом Дилакса® или при изменении его дозы следует контролировать показатели свертываемости крови.

Задержка жидкости и отеки

Как и при применении других лекарственных средств, ингибирующих синтез P_g, у некоторых пациентов, принимающих препарат Дилакса®, могут отмечаться задержка жидкости и отеки, поэтому следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с состояниями, предрасполагающими или ухудшающимися из-за задержки жидкости. Пациенты с сердечной недостаточностью в анамнезе или артериальной гипертензией должны находиться под тщательным наблюдением.

Влияние на функцию почек

НПВП, в том числе и целекоксиб, могут оказывать токсическое действие на функцию почек. Было установлено, что целекоксиб не обладает большей токсичностью по сравнению с другими НПВП.

Препарат Дилакса® следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции почек, сердечной недостаточностью, нарушением функции печени, у пациентов, принимающих диуретики, ИАПФ, АРА II, и у пациентов пожилого возраста. Необходимо тщательно контролировать функцию почек у таких пациентов. Так же следует соблюдать осторожность пациентам с дегидратацией. В таких случаях целесообразно провести регидратацию, а затем начинать терапию препаратом Дилакса®.

Влияние на функцию печени

Препарат Дилакса® не следует применять у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени тяжести (класс С по классификации Чайлд-Пью). Пациентам с печеночной недостаточностью средней степени тяжести (класс В по классификации Чайлд-Пью) препарат Дилакса® следует применять с осторожностью и в минимальной эффективной дозе. В редких случаях наблюдались тяжелые нарушения функции печени, включая фульминантный гепатит (иногда с летальным исходом), некроз печени и печеночную недостаточность (иногда с летальным исходом или необходимостью трансплантации печени). Большинство из этих реакций развивались через 1 месяц после начала приема целекоксиба.

Пациенты с симптомами и/или признаками нарушения функции печени или те пациенты, у которых выявлено нарушение функции печени лабораторными методами, должны находиться под тщательным наблюдением на предмет развития более тяжелых реакций со стороны печени во время лечения препаратом Дилакса®.

Анафилактические реакции

При приеме препарата Дилакса® были зарегистрированы случаи развития анафилактических реакций.

Серьезные реакции со стороны кожных покровов

Крайне редко при приеме целекоксиба отмечались серьезные реакции со стороны кожных покровов, такие как эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, некоторые из них были фатальными. Риск развития таких реакций выше в начале терапии, в большинстве отмеченных случаев они возникали в первый месяц терапии. При появлении кожной сыпи, изменений слизистых оболочек или других признаков гиперчувствительности необходимо прекратить прием препарата Дилакса®.

Терапия ГКС

Не следует заменять терапию ГКС препаратом Дилакса® при лечении глюкокортикостероидной недостаточности.

Угнетение функции изофермента CYP2D6

Было установлено, что целекоксиб является умеренным ингибитором изофермента CYP2D6. В период начала терапии целекоксибом следует снизить дозу препаратов, метаболизирующихся изоферментом CYP2D6, а после окончания лечения целекоксибом дозу этих препаратов следует увеличить (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Специальная информация по вспомогательным веществам

Препарат Дилакса® содержит лактозу, поэтому препарат противопоказан пациентам с непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Исследования *in vitro* показали, что целекоксиб хотя и не является субстратом изофермента CYP2D6, но ингибирует его активность. Поэтому существует вероятность лекарственного взаимодействия в условиях *in vivo* с препаратами, метаболизм которых связан с изоферментом CYP2D6.

Варфарин и другие антикоагулянты: при одновременном применении возможно удлинение протромбинового времени.

Флуконазол, кетоконазол: при одновременном применении 200 мг флуконазола 1 раз в сутки отмечается увеличение концентрации целекоксиба в плазме крови в 2 раза. Такой эффект связан с угнетением метаболизма целекоксиба флуконазолом через изофермент CYP2C9. Пациентам, принимающим флуконазол (ингибитор изофермента CYP2C9), следует снизить рекомендованную дозу целекоксиба вдвое (см. раздел «Способ применения и дозы»). Кетоконазол (ингибитор изофермента CYP3A4) не оказывает клинически значимого эффекта на метаболизм целекоксиба.

Декстрометорфан и метопролол: было установлено, что одновременное применение целекоксиба в дозе 200 мг в сутки приводило к повышению концентраций декстрометорфана и метопролола (субстраты изофермента CYP2D6) в 2,6 и 1,5 раза, соответственно. Такое повышение концентраций связано с ингибированием метаболизма субстратов изофермента CYP2D6 целекоксибом посредством ингибирования активности самого изофермента CYP2D6.

Метотрексат: не отмечалось фармакокинетических клинически значимых взаимодействий между целекоксибом и метотрексатом.

Гипотензивные препараты, включая ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)/антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II), диуретики и бета-адреноблокаторы: ингибирование синтеза P_g может снизить эффект гипотензивных препаратов, в том числе ингибиторов АПФ и/или АРА II, диуретиков и бета-адреноблокаторов. Это взаимодействие должно приниматься во внимание при одновременном применении целекоксиба с ингибиторами АПФ и/или АРА II, диуретиками и бета-адреноблокаторами. Однако не отмечено значимого фармакодинамического взаимодействия с лизиноприлом в отношении влияния на АД.

У пациентов пожилого возраста, у пациентов в случае дегидратации (в том числе у пациентов, получающих терапию диуретиками) или у пациентов с нарушением функции почек одновременное применение НПВП, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, с ингибиторами АПФ, АРА II и диуретиками может приводить к ухудшению функции почек, включая возможную острую почечную недостаточность. Обычно указанные эффекты обратимы. В связи с этим следует соблюдать осторожность при одновременном применении этих препаратов. В таких случаях целесообразно сначала провести регидратацию, а затем начинать терапию препаратом Дилакса®. Кроме того следует рассмотреть возможность проведения мониторинга функции почек в начале терапии и периодически во время одновременного применения препаратов.

Циклоспорин: учитывая, что НПВП оказывают влияние на почечный синтез P_g, могут повышать риск развития нефротоксичности при одновременном применении с циклоспорином.

Диуретики: НПВП у некоторых пациентов могут снижать натрийуретический эффект фуросемида и тиазидов за счет уменьшения почечного синтеза P_g. Это необходимо учитывать при применении целекоксиба.

Контрацептивы для приема внутрь: целекоксиб не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику комбинированного контрацептивного препарата (1 мг норэтистерон / 35 мкг этинилэстрадиол).

Литий: при одновременном применении солей лития в дозе 450 мг 2 раза в сутки и целекоксиба в дозе 200 мг 2 раза в сутки отмечено повышение концентрации лития в плазме крови примерно на 17 %. Пациенты, принимающие препараты лития, должны находиться под тщательным наблюдением при применении или отмене целекоксиба. Другие НПВП: следует избегать одновременного применения целекоксиба и других НПВП (не содержащих ацетилсалициловую кислоту) (повышается риск развития побочных эффектов).

Другие препараты: не отмечалось клинически значимых взаимодействий между целекоксибом и антацидами (магния/алюминия гидроксид), омепразолом, глибенкламидом, фенитоином или толбутамидом.

Целекоксиб не влияет на антиагрегантное действие ацетилсалициловой кислоты в низких дозах. Целекоксиб не оказывает антиагрегантного действия на тромбоциты, поэтому им не следует заменять ацетилсалициловую кислоту с целью профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

У здоровых добровольцев НПВП не оказывают влияния на фармакокинетику дигоксина. Тем не менее, при одновременном применении дигоксина и индометацина, ибупрофена у пациентов отмечалось повышение концентрации дигоксина в плазме крови. Это необходимо принимать во внимание при одновременном применении с другими препаратами, повышающими концентрацию дигоксина в плазме крови. Нет информации о взаимодействии целекоксиба и дигоксина. Учитывая другие эффекты целекоксиба на сердечно-сосудистую систему, следует с осторожностью принимать его одновременно с дигоксином. В этом случае рекомендуется тщательно контролировать побочные реакции.

Целекоксиб преимущественно метаболизируется в печени изоферментом CYP2C9. Так как барбитураты являются индукторами изофермента CYP2C9, при одновременном применении с целекоксибом может отмечаться снижение концентрации последнего в плазме крови.

4.6 Беременность и кормление грудью

Отсутствуют достаточные данные по применению целекоксиба у беременных женщин.

Потенциальный риск применения препарата Дилакса® при беременности не установлен, но не может быть исключен.

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 или нарушения фертильности. У женщин, которые планируют беременность или проходят обследование по поводу бесплодия, следует рассмотреть вопрос об отмене приема НПВП, включая целекоксиб.

Целекоксиб, относящийся к группе ингибиторов синтеза Pg, при приеме во время беременности, особенно в III триместре, может вызывать слабость сокращений матки и преждевременное закрытие артериального протока. Применение ингибиторов синтеза Pg на ранних сроках беременности может негативно отразиться на течении беременности.

Имеются ограниченные данные о том, что целекоксиб выделяется с грудным молоком. В исследованиях было показано, что целекоксиб выделяется в грудное молоко в очень низких концентрациях. Тем не менее, принимая во внимание потенциальную возможность развития побочных эффектов от целекоксиба у вскармливаемого ребенка, следует оценить целесообразность отмены либо грудного вскармливания, либо приема целекоксиба, учитывая важность приема препарата Дилакса® для матери.

4.7 Влияние на способность управлять автомобилем и другими механизмами

Необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, так как препарат Дилакса® может вызывать головокружение и другие побочные эффекты, которые могут влиять на указанные способности.

4.8 Побочные явления

Классификация частоты развития побочных эффектов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ):

очень часто	$\geq 1/10$
часто	от $\geq 1/100$ до $< 1/10$
нечасто	от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$
редко	от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$
очень редко	от $< 1/10000$
частота неизвестна	не может быть оценена на основе имеющихся данных.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

часто: периферические отеки, повышение артериального давления, включая утяжеление течения артериальной гипертензии;

нечасто: «приливы», ощущение сердцебиения;

редко: хроническая сердечная недостаточность, аритмия, тахикардия, ишемический инсульт и инфаркт миокарда.

Со стороны пищеварительной системы:

часто: боль в животе, диарея, диспепсия, метеоризм, рвота;

нечасто: заболевания зубов (постэкстракционный луночковый альвеолит);

редко: язва желудка и двенадцатиперстной кишки, изъязвление пищевода;

очень редко: перфорация кишечника, панкреатит.

Со стороны нервной системы:

часто: головокружение, бессонница;

нечасто: беспокойство, повышение мышечного тонуса, сонливость;

редко: спутанность сознания (психоз).

Со стороны мочевыделительной системы:

часто: инфекция мочевых путей.

Со стороны дыхательной системы:

часто: бронхит, кашель, синусит, инфекции верхних дыхательных путей;

нечасто: фарингит, ринит.

Со стороны кожных покровов:

часто: кожный зуд (в том числе генерализованный), кожная сыпь;

нечасто: крапивница, экхимозы;

редко: алопеция.

Со стороны органов кроветворения:

нечасто: анемия;

редко: тромбоцитопения.

Со стороны органов чувств:

нечасто: шум в ушах, нечеткость зрительного восприятия.

Лабораторные показатели:

нечасто: повышение активности «печеночных» ферментов (в том числе аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы).

Аллергические реакции:

редко: ангионевротический отек;

очень редко: буллезные высыпания (буллезный дерматит).

Прочие:

нечасто: обострение аллергических заболеваний (гиперчувствительность), гриппоподобный синдром, случайные травмы, отек лица.

По данным постмаркетингового наблюдения

Аллергические реакции:

очень редко: анафилаксия (анафилактические реакции).

Со стороны нервной системы:

редко: галлюцинации;

очень редко: кровоизлияния в головной мозг, асептический менингит, потеря вкусовых ощущений, потеря обоняния.

Со стороны органов чувств:

нечасто: конъюнктивит.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

редко: тромбоз легочных артерий;

очень редко: васкулит.

Со стороны пищеварительной системы:

редко: желудочно-кишечные кровотечения, гепатит;

очень редко: печеночная недостаточность, фульминантный гепатит, некроз печени (см. раздел «Особые указания», подраздел «Влияние на функцию печени»), холестаза, холестатический гепатит, желтуха.

Со стороны кожных покровов:

редко: реакции фоточувствительности;

очень редко: синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, лекарственная сыпь в сочетании с эозинофилией и системными симптомами (DRESS или синдром гиперчувствительности), острый генерализованный экзантематозный пустулез, эксфолиативный дерматит.

Со стороны мочевыделительной системы:

редко: острая почечная недостаточность (см. раздел «Особые указания», подраздел «Влияние на функцию почек»), гипонатриемия;

очень редко: интерстициальный нефрит, нефротический синдром, минимальное нарушение функции почек.

Со стороны репродуктивной системы:

редко: нарушение менструального цикла;

частота неизвестна: снижение фертильности у женщин* (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

Прочие:

нечасто: боль в грудной клетке.

* Женщины, планирующие беременность, исключались из исследования, поэтому их не учитывали при подсчете частоты встречаемости.

4.9 Передозировка

Клинические данные о передозировке ограничены. Однократный прием в дозе до 1200 мг и многократное применение в дозе до 1200 мг 2 раза в сутки не сопровождалось клинически значимыми побочными эффектами. При подозрении на передозировку необходимо проводить поддерживающую терапию. Диализ предположительно не эффективен, так как связь цефекоксиба с белками плазмы крови высокая (97 %).

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтическая группа: нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП)

Код АТХ: M01AH01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Целекоксиб обладает противовоспалительным, обезболивающим и жаропонижающим действием, блокируя образование воспалительных простагландинов (P_g) в основном за счет ингибирования циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2). Индукция ЦОГ-2 происходит в ответ на воспаление и приводит к синтезу и накоплению P_g, прежде всего P_{gE2}, что вызывает усиление проявлений воспаления (отек и боль). В терапевтических дозах у человека целекоксиб значимо не ингибирует циклооксигеназу-1 (ЦОГ-1) и не оказывает влияния на концентрации P_g, которые синтезируются в результате активации ЦОГ-1, а также на нормальные физиологические процессы, связанные с ЦОГ-1 и протекающие в тканях, прежде всего желудка, кишечника и тромбоцитах.

Влияние на функцию почек

Целекоксиб снижает выведение почками P_{gE2} и 6-кето-P_{gF1} (метаболита простациклина), но не влияет на сывороточную концентрацию тромбксана B2 (ТxB2) и выведение почками 11-дегидро-ТxB2, метаболита тромбксана (оба – продукты ЦОГ-1).

Целекоксиб не вызывает снижения скорости клубочковой фильтрации у пациентов пожилого возраста и пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН), транзиторно снижает выведение натрия. У пациентов с артритом частота развития периферических отеков, артериальной гипертензии и сердечной недостаточности была сравнима с таковой на фоне приема неселективных ингибиторов ЦОГ, которые обладают ингибирующей активностью в отношении ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Наиболее выражен данный эффект был у пациентов, получающих терапию диуретиками. Тем не менее, не отмечалось увеличения частоты случаев повышения артериального давления и развития сердечной недостаточности, а периферические отеки были легкой степени тяжести и проходили самостоятельно.

5.2 Фармакокинетика

Всасывание

При приеме натошак целекоксиб хорошо всасывается, достигая максимальной концентрации (C_{max}) в плазме крови примерно через 2-3 часа. C_{max} в плазме крови после приема 200 мг целекоксиба составляет 705 нг/мл. Абсолютная биодоступность целекоксиба не изучалась. C_{max} и площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) приблизительно пропорциональны принятой дозе в диапазоне терапевтических доз до 200 мг 2 раза в сутки, при применении целекоксиба в более высоких дозах степень повышения C_{max} и AUC происходит менее пропорционально.

Влияние приема пищи

Прием целекоксиба одновременно с жирной пищей увеличивает время достижения C_{max} примерно на 4 часа и увеличивает всасывание примерно на 20 %.

Распределение

Степень связывания с белками плазмы крови не зависит от концентрации целекоксиба в плазме крови и составляет около 97 %. Целекоксиб не связывается с эритроцитами крови. Целекоксиб проникает через гематоэнцефалический барьер.

Метаболизм

Целекоксиб метаболизируется в основном с участием изофермента цитохрома P450 (CYP) CYP2C9 в печени путем гидроксирования, окисления и частично глюкуронирования (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Образующиеся метаболиты фармакологически не активны в отношении ЦОГ-1 и ЦОГ-2.

Активность изофермента CYP2C9 снижена у пациентов с генетическим полиморфизмом, таким как гомозиготный по изоферменту CYP2C9*3 полиморфизм, что ведет к уменьшению эффективности энзимов.

Выведение

Целекоксиб выводится через кишечник и почками в виде метаболитов (57 % и 27 %, соответственно), менее 1 % принятой дозы – в неизменном виде. При повторном применении период полувыведения (T_{1/2}) составляет 8-12 часов, а клиренс – около 500 мл/мин. При повторном применении равновесные концентрации в плазме крови достигаются к 5-му дню приема. Вариабельность основных фармакокинетических параметров (AUC, C_{max}, T_{1/2}) составляет около 30 %. Средний объем распределения в равновесном состоянии равен примерно 500 л/70 кг у молодых здоровых пациентов, что свидетельствует о широком распределении целекоксиба в тканях.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Пациенты пожилого возраста

У пациентов старше 65 лет отмечается увеличение в 1,5-2 раза средних значений C_{max} и AUC, что в большей степени обусловлено изменением массы тела, а не возрастом (у пациентов пожилого возраста, как правило, наблюдается более низкая средняя масса тела, чем у лиц более молодого возраста, в силу чего у них при прочих равных условиях достигаются более высокие концентрации целекоксиба). По той же причине у женщин пожилого возраста обычно отмечается более высокая концентрация целекоксиба в плазме крови, чем у мужчин пожилого возраста. Указанные особенности фармакокинетики, как правило, не требуют коррекции дозы. Тем не менее, у пациентов пожилого возраста с массой тела менее 50 кг следует начинать лечение с минимальной рекомендованной дозы.

Раса

У представителей негроидной расы АУС целекоксиба примерно на 40 % выше, чем у представителей европеоидной расы. Причины и клиническое значение этого факта неизвестны, поэтому лечение лиц негроидной расы рекомендуется начинать с минимальной рекомендованной дозы.

Нарушение функции печени

Концентрации целекоксиба в плазме крови у пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности (класс А по классификации Чайлд-Пью) изменяются незначительно. У пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести (класс В по классификации Чайлд-Пью) концентрация целекоксиба в плазме крови может увеличиваться почти в 2 раза.

Нарушение функции почек

У пациентов пожилого возраста со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) > 65 мл/мин/1,73 м², связанной с возрастными изменениями, и у пациентов с СКФ, равной 35-60 мл/мин/1,73 м², фармакокинетика целекоксиба не изменяется. Нет достоверной корреляции между сывороточной концентрацией креатинина (или клиренсом креатинина (КК)) и клиренсом целекоксиба. Предполагается, что наличие тяжелой почечной недостаточности не влияет на клиренс целекоксиба, поскольку основной путь его выведения – превращение в печени в неактивные метаболиты.

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, натрия лаурилсульфат, повидон-К30, кроскармеллоза натрия, магния стеарат

Твердые желатиновые капсулы № 3

Корпус: титана диоксид (Е171), желатин

Крышечка: титана диоксид (Е171), желатин

Твердые желатиновые капсулы № 1

Корпус: титана диоксид (Е171), краситель железа оксид желтый (Е172), желатин

Крышечка: титана диоксид (Е171), краситель железа оксид желтый (Е172), желатин

6.2 Срок годности

2 года.

Не применять препарат по истечении срока годности.

6.3 Особые условия хранения

При температуре не выше 25 °С, в оригинальной упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте.

6.4 Форма выпуска

Капсулы, 100 мг, 200 мг.

По 10 капсул в блистер из ПВХ и фольги алюминиевой.

1, 2, 3, 4, 5, 6, 9 или 10 блистеров вместе с инструкцией по применению помещают в

пачку картонную.

Наименование юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение, адрес

ООО «КРКА-РУС», 143500, Россия, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Производитель

АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения

Наименование и адрес организации, принимающей претензии потребителей

ООО «КРКА-РУС», 125212, г. Москва, Головинское шоссе, дом 5, корпус 1

Тел.: (495) 981-10-95, факс: (495) 981-10-91