

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

Целекоксиб Органика, 100 мг, капсулы.

Целекоксиб Органика, 200 мг, капсулы.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: целекоксиб.

Целекоксиб Органика, 100 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 100 мг целекоксиба.

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

Целекоксиб Органика, 200 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 200 мг целекоксиба.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат. Оболочка капсулы содержит краситель азорубин (Е 122), краситель пунцовый 4R (Е 124) (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Твердые желатиновые капсулы № 0 белого или почти белого цвета (для дозировки 100 мг) или желтого цвета (для дозировки 200 мг). Содержимое капсул – смесь порошка и гранул белого или почти белого цвета или уплотненная масса в виде столбика, распадающегося при легком нажатии стеклянной палочкой.

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

Препарат Целекоксиб Органика показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет.

- 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. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые

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.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Обычно коррекции дозы не требуется. Однако у пациентов с массой тела менее 50 кг лечение лучше начинать с минимальной рекомендованной дозы.

Пациенты с нарушением 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 у пациентов с тяжелой степенью тяжести печеночной недостаточности (класс С по классификации Чайлд-Пью) нет (см. разделы 4.3, 4.4).

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с легкой и средней степенью тяжести почечной недостаточности коррекции дозы не требуется. Опыта применения препарата у пациентов с тяжелой степенью тяжести почечной недостаточности нет (см. разделы 4.3, 4.4).

Одновременное применение с флуконазолом

При одновременном применении флуконазола (ингибитор изофермента CYP2C9) и препарата Целекоксиб Органика следует снизить начальную рекомендованную дозу препарата вдвое. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении с другими ингибиторами изофермента CYP2C9.

Препарат Целекоксиб Органика следует с осторожностью применять у пациентов, являющихся медленными метаболиторами или с подозрением на такое состояние, так как это может привести к накоплению высоких концентраций целекоксиба в плазме

крови. У таких пациентов следует снизить начальную рекомендованную дозу препарата вдвое.

Дети

Безопасность и эффективность целекоксиба у детей и подростков младше 18 лет не установлены. Соответствующие данные отсутствуют.

Способ применения

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

Продолжительность применения

Поскольку риск возможных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы может возрасти с увеличением дозы и продолжительности приема препарата Целекоксиб Органика, его следует применять минимально возможным коротким курсом в минимально эффективной дозе препарата. Максимальная рекомендованная суточная доза при длительном приеме составляет 400 мг.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к целекоксибу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- Известная повышенная чувствительность к сульфонидам;
- Полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух, и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), включая другие ингибиторы циклооксигеназы 2 (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 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 4.6);
- Тяжелая печеночная недостаточность (опыт применения отсутствует);

- Тяжелая почечная недостаточность (КК менее 30 мл/мин), прогрессирующие заболевания почек, подтвержденная гиперкалиемия (опыт применения отсутствует);
- Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- Возраст до 18 лет (опыт применения отсутствует);

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат Целекоксиб Органика следует принимать с осторожностью при следующих состояниях: заболевания желудочно-кишечного тракта (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, язвенный колит, болезнь Крона, кровотечения в анамнезе), наличие инфекции *Helicobacter pylori*; совместное применение с антикоагулянтами (варфарин), антиагрегантами (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел), пероральными глюкокортикостероидами (преднизолон), диуретиками, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (циталопрам, флуоксетин, пароксетин, сертралин), дигоксином; задержка жидкости и отеки; нарушения функции печени средней степени тяжести, заболевания печени в анамнезе, печеночная порфирия; хроническая почечная недостаточность (КК 30-60 мл/мин); значительное снижение объема циркулирующей крови (в том числе после хирургического вмешательства); заболевания сердечно-сосудистой системы, артериальная гипертензия; цереброваскулярные заболевания; дислипидемия/гиперлипидемия; сахарный диабет; заболевания периферических артерий; одновременное применение с ингибиторами изофермента CYP2C9; у пациентов, которые являются медленными метаболитами или имеется подозрение на такое состояние; длительное применение НПВП; тяжелые соматические заболевания; пожилые пациенты (в том числе получающие диуретики, ослабленные пациенты с низкой массой тела); курение; туберкулез; алкоголизм.

Препарат Целекоксиб Органика, 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 серьезных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, таких как тромбообразование, инфаркт миокарда и инсульт, которые могут привести к летальному исходу. Риск возникновения этих реакций может возрастать с дозой и длительностью приема препарата. Относительное увеличение этого риска у пациентов, о которых известно, что у них имеется сердечно-сосудистое заболевание или факторы риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, по-видимому, такое же, как у пациентов, у которых нет сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска их возникновения. Однако абсолютная частота возникновения сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, о которых известно, что у

них имеется сердечно-сосудистое заболевание или факторы риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, может быть выше из-за того, что она у них была выше в исходном состоянии. Чтобы снизить риск возникновения этих реакций, у пациентов принимающих препарат Целекоксиб Органика, его следует применять в минимальных эффективных дозах и минимально возможным коротким курсом (на усмотрение лечащего врача). Лечащий врач и пациент должны иметь в виду возможность возникновения таких осложнений даже при отсутствии ранее известных симптомов нарушения функции сердечно-сосудистой системы. Пациенты должны быть проинформированы о признаках и симптомах негативного воздействия на сердечно-сосудистую систему и о мерах, которые следует предпринять в случае их возникновения.

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

В связи со слабым действием целекоксиба на функцию тромбоцитов, он не может являться заменой ацетилсалициловой кислоты для 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 артериального давления, что может стать также причиной осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Все НПВП, в том числе и целекоксиб, у пациентов с артериальной гипертензией должны применяться с осторожностью. Наблюдение за артериальным давлением должно осуществляться в начале терапии целекоксибом, а также в течение курса лечения.

Влияние на пищеварительную систему

У пациентов, принимавших целекоксиб, наблюдались крайне редкие случаи перфорации, изъязвления и кровотечения из желудочно-кишечного тракта. Риск развития этих осложнений при лечении НПВП наиболее высок у пожилых людей, пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, и пациентов с такими заболеваниями желудочно-кишечного тракта как язва, кровотечение, воспалительные процессы в стадии обострения и в анамнезе. Другими факторами риска развития кровотечения из желудочно-кишечного тракта является одновременное применение с пероральными глюкокортикостероидами, антикоагулянтами, и антиагрегантами (ацетилсалициловая кислота), длительный период терапии НПВП, курение, употребление алкоголя. Большинство спонтанных сообщений о

серьезных побочных эффектов на желудочно-кишечный тракт относились к пожилым и ослабленным пациентам.

Одновременное применение с пероральными 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, апиксабан, дабигатран и ривароксабан). Сообщалось о серьезных (некоторые из них были фатальными) кровотечениях у пациентов, которые получали сопутствующее лечение варфарином или аналогичными средствами. Поскольку сообщалось об увеличении протромбинового времени (международного протромбинового времени (МНО)), то после начала лечения препаратом Целекоксиб Органика или изменения его дозы, у пациентов, одновременно получающих терапию пероральными антикоагулянтами, должна контролироваться антикоагулянтная активность и/или МНО.

Задержка жидкости и отеки

Как и при применении других лекарственных средств, тормозящих синтез простагландинов, у ряда пациентов, принимающих препарат Целекоксиб Органика, могут отмечаться задержка жидкости и отеки, поэтому следует соблюдать осторожность при применении данного препарата у пациентов с состояниями, предрасполагающими или ухудшающимися из-за задержки жидкости. Пациенты с сердечной недостаточностью в анамнезе или артериальной гипертензией должны быть 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 Целекоксиб Органика следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции почек, сердечной недостаточностью, нарушением функции печени и у пожилых пациентов. Функция почек у таких пациентов должна тщательно контролироваться (см. раздел 4.2).

Следует соблюдать осторожность при применении препарата Целекоксиб Органика у пациентов с дегидратацией. В таких случаях целесообразно сначала провести регидратацию, а затем начинать терапию препаратом Целекоксиб Органика.

Влияние на функцию печени

Препарат Целекоксиб Органика не следует применять у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени тяжести (класс С по классификации Чайлд-Пью). Препарат Целекоксиб Органика следует применять с осторожностью при лечении пациентов с

печеночной недостаточностью средней степени тяжести и снизить начальную рекомендованную дозу препарата вдвое (см. раздел 4.2).

В некоторых случаях наблюдались тяжелые реакции со стороны печени, включая фульминантный гепатит (иногда с летальным исходом), некроз печени и печеночная 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 быть под тщательным наблюдением на предмет развития более тяжелых реакций со стороны печени во время лечения препаратом Целекоксиб Органика.

Анафилактические реакции

При приеме препарата Целекоксиб Органика были зарегистрированы случаи анафилактических реакций (см. раздел 4.3).

Серьезные реакции со стороны кожных покровов

Крайне редко при приеме целекоксиба отмечались серьезные реакции со стороны кожных покровов, такие как лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром), эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, некоторые из них были фатальными. Риск появления таких реакций более высок у пациентов в начале терапии, в большинстве отмеченных случаев такие реакции начинались в первый месяц терапии. Следует прекратить прием препарата Целекоксиб Органика при появлении кожной сыпи, изменений на слизистых оболочках или других признаков гиперчувствительности.

Терапия глюкокортикостероидами

Препарат Целекоксиб Органика не может заменить глюкокортикостероиды или применяться в качестве терапии 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 4.5).

Вспомогательные вещества

Препарат Целекоксиб Органика содержит лактозы моногидрат, поэтому пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

Оболочка капсулы препарата Целекоксиб Органика 200 мг содержит краситель азорубин (E 122) и краситель пунцовый 4R (E124)). Данные вещества могут вызывать аллергические реакции.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Одновременное применение целекоксиба с ингибиторами изофермента CYP2C9 может привести к повышению его концентрации в плазме крови. В таких случаях может потребоваться снижение дозы целекоксиба.

Одновременное применение целекоксиба с индукторами изофермента CYP2C9, такими как рифампицин, карбамазепин и барбитураты, может привести к снижению его концентрации в плазме крови. В таких случаях может потребоваться повышение дозы целекоксиба.

В клинических исследованиях фармакокинетики и исследованиях *in vitro* было показано, что целекоксиб хотя и не является субстратом изофермента CYP2D6, но ингибирует его активность. Поэтому существует вероятность лекарственного взаимодействия *in vivo* с препаратами, метаболизм которых связан с изоферментам 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 4.2). 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 концентрация связано с ингибированием метаболизма субстратов изофермента CYP2D6 целекоксибом посредством ингибирования активности самого изофермента CYP2D6. В связи с этим в период начала терапии целекоксибом следует снизить дозу препаратов, являющихся субстратами изофермента CYP2D6, а после окончания лечения целекоксибом дозу этих препаратов следует увеличить.

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

Гипотензивные препараты, включая ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)/антагонисты ангиотензина II (или блокаторы ангиотензиновых рецепторов), диуретики и бета-адреноблокаторы: ингибирование синтеза простагландинов может снизить эффект гипотензивных препаратов, в том числе ингибиторов АПФ и/или блокаторов ангиотензиновых рецепторов, диуретиков и бета-адреноблокаторов. Это взаимодействие должно приниматься во внимание при применении целекоксиба совместно с ингибиторами АПФ и/или блокаторами ангиотензиновых рецепторов, диуретиками и бета-адреноблокаторами.

У пожилых пациентов, обезвоженных (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, антагонистами ангиотензина II и диуретиками, может приводить к ухудшению функции почек, включая возможную острую почечную недостаточность. Обычно данные 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 Целекоксиб Органика. 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 простагландинов, они могут повышать риск развития нефротоксичности при одновременном применении с циклоспорином.

Диуретики: известные ранее НПВП у некоторых пациентов могут снижать натрийуретический эффект фуросемида и тиазидов за счет снижения почечного синтеза простагландинов, это следует иметь в виду при применении целекоксиба.

Пероральные контрацептивы: не отмечалось клинически значимого влияния на фармакокинетику контрацептивной комбинации (1 мг норэтистерон / 35 мкг этинилэстрадиол).

Литий: отмечалось повышение концентрации лития в плазме крови примерно на 17 % при совместном приеме лития и целекоксиба. Пациенты, получающие терапию литием, должны находиться под тщательным наблюдением при приеме или отмене целекоксиба.

Другие НПВП: следует избегать одновременного применения целекоксиба и других НПВП (не содержащих ацетилсалициловую кислоту).

Результаты исследования лизиноприла: в 28-дневном исследовании пациентов с артериальной гипертензией 1 и 2 степени, получающих по этому поводу лизиноприл, было установлено, что одновременное применение целекоксиба в дозе 200 мг два раза в

сутки не приводило к клинически значимому увеличению среднего систолического или диастолического давления (установлено по результатам 24-часового мониторинга артериального давления), по сравнению с плацебо. Среди пациентов, получающих целекоксиб в дозе 200 мг два раза в сутки, у 48 % из них не было отмечено ответа на терапию лизиноприлом (за критерии ответа были приняты показатели уровня диастолического давления более 90 мм. рт. ст. или повышение диастолического давления на 10 % по сравнению с исходным уровнем), по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (в этой группе не было отмечено ответа у 27 % пациентов).

Другие препараты: не отмечалось клинически значимых взаимодействий между целекоксибом и антацидами (алюминий- и магний-содержащие препараты), омепразолом, глибенкламидом, фенитоином или толбутамидом.

Целекоксиб не влияет на антиагрегантное действие ацетилсалициловой кислоты, принимаемой в низких дозах. Целекоксиб обладает слабым действием на функцию тромбоцитов, поэтому его нельзя рассматривать как замену ацетилсалициловой кислоты, применяемой для 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 изоферментами CYP2C9. Так как барбитураты являются индукторами изофермента CYP2C9, при одновременном применении с целекоксибом может отмечаться снижение концентрации последнего в плазме крови.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Отсутствуют достаточные данные по применению целекоксиба у беременных женщин. Потенциальный риск применения препарата Целекоксиб Органика во время 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 простагландинов, при приеме во время беременности, особенно в III триместре, может вызывать слабость сокращений матки и преждевременное закрытие артериального протока. Применение ингибиторов синтеза простагландинов на раннем этапе беременности может негативно отразиться на течении беременности.

Применение препарата Целекоксиб Органика противопоказано во время беременности и в период и период грудного вскармливания (см. раздел 4.3).

При применении во II и III триместрах беременности НПВП, могут спровоцировать нарушение функции почек у плода, что может привести к уменьшению объема амниотической жидкости или в тяжелых случаях к маловодию. Данные явления могут возникать вскоре после начала лечения и обычно обратимы. Необходимо проводить тщательный мониторинг объема околоплодных вод у беременных женщин, принимающих целекоксиб.

Лактация

Имеются ограниченные данные о том, что целекоксиб проникает в грудное молоко. В исследованиях было показано, что целекоксиб проникает 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 Целекоксиб Органика для матери.

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

Влияние целекоксиба на способность управлять транспортными средствами и механизмами не исследовалось. Однако, основываясь на фармакодинамических свойствах и общем профиле безопасности, представляется маловероятным, что препарат Целекоксиб Органика оказывает такое влияние.

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

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице ниже суммированы нежелательные реакции (НР) по частоте возникновения, о которых сообщалось при применении целекоксиба. В пределах каждой группы НР представлены в порядке уменьшения тяжести.

Очень часто: $\geq 1/10$
 Часто: $\geq 1/100, < 1/10$
 Нечасто: $\geq 1/1000, < 1/100$
 Редко: $\geq 1/10\,000, < 1/1000$
 Очень редко: $< 1/10\,000$

Частота неизвестна: не может быть определена на основании имеющихся данных.
 Нежелательные лекарственные реакции, отмеченные в ходе клинических исследований целекоксиба и опыта наблюдения (терминология MedDRA)

Частота встречаемости	Нежелательная реакция
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:</i>	
Нечасто:	анемия, эххимозы;
Редко:	тромбоцитопения
<i>Нарушения со стороны иммунной системы:</i>	
Редко:	ангионевротический отек
Очень редко:	буллезные высыпания (буллезный дерматит)
<i>Нарушения со стороны нервной системы:</i>	
Часто:	головокружение, бессонница
Нечасто:	беспокойство, повышение мышечного тонуса, сонливость
Редко:	спутанность сознания (психоз)
<i>Нарушения со стороны органа зрения:</i>	
Нечасто:	нечеткость зрительного восприятия
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта:</i>	
Нечасто:	шум в ушах
<i>Нарушения со стороны сердца:</i>	
Нечасто:	«приливы», ощущение сердцебиения; редко - проявление хронической сердечной недостаточности, аритмия, тахикардия, ишемический инсульт и инфаркт миокарда.
<i>Нарушения со стороны сосудов:</i>	
Часто:	периферические отеки, повышение артериального давления, включая утяжеление течения артериальной гипертензии
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:</i>	
Часто:	бронхит, кашель, синусит, инфекции верхних дыхательных путей
Нечасто:	фарингит, ринит
<i>Желудочно-кишечные нарушения:</i>	
Часто:	абдоминальная боль, диарея, диспепсия, метеоризм, рвота
Нечасто:	заболевания зубов (постэкстракционный луночковый альвеолит)
Редко:	язва желудка и двенадцатиперстной кишки, изъязвление пищевода
Очень редко:	перфорация кишечника, панкреатит
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:</i>	

Нечасто:	повышение активности «печеночных» ферментов (в том числе аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы)
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:</i>	
Часто:	кожный зуд (в том числе генерализованный), кожная сыпь
Нечасто:	крапивница, экхимозы
Редко:	алопеция
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:</i>	
Часто:	инфекция мочевых путей
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения:</i>	
Нечасто:	гиперчувствительность, гриппоподобный синдром, случайные травмы, отек лица.

Побочные эффекты, выявленные в постмаркетинговых наблюдениях:

Несмотря на то, что эти реакции были выявлены в ходе постмаркетинговых наблюдений, они были распределены по частоте следующим образом:

Очень часто:	$\geq 1/10$
Часто:	$\geq 1/100, < 1/10$
Нечасто:	$\geq 1/1000, < 1/100$
Редко:	$\geq 1/10\ 000, < 1/1000$
Очень редко:	$< 1/10\ 000$
Частота неизвестна:	не может быть определена на основании имеющихся данных.

Частота встречаемости	Нежелательная реакция
<i>Нарушения со стороны иммунной системы:</i>	
Очень редко:	анафилактические реакции
<i>Нарушения со стороны нервной системы:</i>	
Редко:	галлюцинации
Очень редко:	кровоизлияния в головной мозг, асептический менингит, потеря вкусовых ощущений, потеря обоняния
<i>Нарушения со стороны органа зрения:</i>	
Нечасто:	конъюнктивит
<i>Нарушения со стороны сосудов:</i>	
Очень редко:	васкулит
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:</i>	
Редко:	тромбоэмболия легочной артерии, пневмонит
<i>Желудочно-кишечные нарушения:</i>	
Редко:	желудочно-кишечные кровотечения
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:</i>	
Редко:	гепатит
Очень редко:	печеночная недостаточность, фульминантный гепатит, некроз печени (см. раздел 4.4), холестаз, холестатический гепатит, желтуха
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:</i>	

Редко:	реакции фоточувствительности
Очень редко:	синдром Стивенса-Джонсона, многоформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, лекарственная сыпь в сочетании с эозинофилией и системными симптомами (DRESS или синдром гиперчувствительности), острый генерализованный экзантематозный пустулез, эксфолиативный дерматит
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:</i>	
Редко:	острая почечная недостаточность (см. раздел 4.4), гипонатриемия
Очень редко:	тубулоинтерстициальный нефрит, нефротический синдром, болезнь минимальных изменений.
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез:</i>	
Редко:	нарушение менструального цикла
Частота неизвестна ¹	снижение фертильности у женщин (см. раздел 4.6)
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения:</i>	
Нечасто:	боль в грудной клетке

¹ Женщины, планирующие беременность, исключались из исследования, поэтому их не учитывали при подсчете частоты встречаемости реакции.

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

Адрес: 109074, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения Российской Федерации

Телефон: + 7 (495) 698-45-38, +7 (499) 578-02-30

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.ru

Сайт: www.roszdravnadzor.ru

4.9. Передозировка

Симптомы. Клинический опыт передозировки ограничен. Без клинически значимых побочных эффектов применялись однократные до 1200 мг и многократные дозы до 1200 мг в 2 приема в сутки.

Лечение. При подозрении на передозировку необходимо обеспечить проведение соответствующей поддерживающей терапии. Предположительно диализ не является

эффективным методом выведения препарата из крови, из-за высокой степени связывания препарата с белками плазмы крови.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП).

Код АТХ: M01AH01

Механизм действия

Целекоксиб обладает противовоспалительным, обезболивающим и жаропонижающим действием, блокируя образование воспалительных простагландинов (Pg) в основном за счет ингибирования циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2). Индукция ЦОГ-2 происходит в ответ на воспаление и приводит к синтезу и накоплению простагландинов, в особенности простагландина E_2 , при этом происходит усиление проявлений воспаления (отек и боль). В терапевтических дозах у человека целекоксиб значительно не ингибирует циклооксигеназу-1 (ЦОГ-1) и не оказывает влияния на простагландины, синтезируемые в результате активации ЦОГ-1, а также не оказывает влияния на нормальные физиологические процессы, связанные с ЦОГ-1 и протекающие в тканях, и прежде всего в тканях желудка, кишечника и тромбоцитах.

Влияние на функцию почек

Целекоксиб снижает выведение с почками PgE_2 и 6-кето- PgF_1 (метаболита простациклина), но не влияет на сывороточный тромбосан B_2 и выведение с почками 11-дегидро-тромбосана B_2 , метаболита тромбосана (оба - продукты ЦОГ-1). Целекоксиб не вызывает снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у пожилых пациентов и лиц с хронической почечной недостаточностью, транзиторно снижает выведение натрия. У пациентов с артритом наблюдаемая частота развития периферических отеков, артериальной гипертензии и сердечной недостаточности 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. Фармакокинетические свойства

Всасывание

При приеме натощак 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 - 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.

Распределение

Связь с белками плазмы крови не зависит от концентрации и составляет около 97 %, целекоксиб не связывается с эритроцитами крови. Целекоксиб проникает через гематоэнцефалический барьер.

Метаболизм

Целекоксиб метаболизируется в печени путем гидроксилирования, окисления и частично глюкуронирования. Метаболизм в основном протекает с участием цитохрома P450 CYP2C9 (см. раздел 4.5). Метаболиты, обнаруживаемые в крови, фармакологически не активны в отношении ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Активность цитохрома P450 CYP2C9 снижена у лиц с генетическим полиморфизмом, таким как гомозиготный по CYP2C9*3 полиморфизм, который ведет к уменьшению эффективности энзимов.

Выведение

Целекоксиб метаболизируется в печени, выводится через кишечник и почки в виде метаболитов (57 % и 27 %, соответственно), менее 1 % принятой дозы - в неизмененном виде. При повторном применении период полувыведения составляет 8-12 часов, а клиренс составляет около 500 мл/мин. При повторном применении равновесные концентрации в плазме крови достигаются к 5 дню. Вариабельность основных фармакокинетических параметров (AUC, $C_{\max}$, период полувыведения) составляет около 30 %. Средний объем распределения в равновесном состоянии равен примерно 500 л/ 70 кг у молодых здоровых взрослых пациентов, что указывает на широкое распределение целекоксиба в тканях.

Влияние приема пищи

Прием целекоксиба вместе с жирной пищей увеличивает время достижения $C_{\max}$ примерно на 4 часа и повышает полное всасывание примерно на 20 %.

Особые группы 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 AUC целекоксиба примерно на 40 % выше, чем у европейцев. Причины и клиническое значение этого факта не известны.

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 снижением СКФ >65 мл/мин/1,73 м², связанным 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 КК) и клиренсом целекоксиба. Предполагается, что наличие тяжелой степени почечной недостаточности не влияет на клиренс целекоксиба, поскольку основной путь его выведения - превращение в печени в неактивные метаболиты.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Целекоксиб Органика, 100 мг, капсулы

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая тип 101

Натрия лаурилсульфат

Кроскармеллоза натрия

Магния стеарат

Повидон К-25

Оболочка капсулы твердой желатиновой:

Титана диоксид

Желатин

Целекоксиб Органика, 200 мг, капсулы

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая тип 101

Натрия лаурилсульфат

Кроскармеллоза натрия

Магния стеарат

Повидон К-25

Оболочка капсулы твердой желатиновой:

Титана диоксид

Краситель хинолиновый желтый

Краситель азорубин (Е 122)

Краситель пунцовый 4R (Е124)

Желатин

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок хранения (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

1, 2, 3, 4, 5, 6 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с листком - вкладышем помещают в пачку из картона.

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

Россия

Акционерное общество «Органика» (АО «Органика»)

654034, Кемеровская область - Кузбасс, г.о. Новокузнецкий, г. Новокузнецк, район Кузнецкий, шоссе Кузнецкое, д. 3

тел. (3843) 994-222

root@organica.su

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

Акционерное общество «Органика» (АО «Органика»)

654034, Кемеровская область - Кузбасс, г.о. Новокузнецкий, г. Новокузнецк, р-н
Кузнецкий, ш. Кузнецкое, д. 3

тел. (3843) 994-222

root@organica.su

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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