

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

Симкоксіб, 100 мг, капсулы

Симкоксіб, 200 мг, капсулы

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: целекоксіб

Каждая капсула содержит 100 мг или 200 мг целекоксиба.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (см. разделы 4.3).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**Капсулы 100 мг**

Твердые желатиновые капсулы размера 2 с корпусом и крышечкой голубого цвета.

Содержимое капсул: порошок, или гранулированный порошок, или порошок с крупинками от белого до почти белого цвета.

Капсулы 200 мг

Твердые желатиновые капсулы размера 2 с корпусом и крышечкой желтого цвета.

Содержимое капсул: порошок, или гранулированный порошок, или порошок с крупинками от белого до почти белого цвета.

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

Симкоксіб показан к применению у взрослых.

- Симптоматическое лечение остеоартроза, ревматоидного артрита и анкилозирующего спондилита.

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

- Лечение первичной дисменореи.

Препарат предназначен для симптоматической терапии, уменьшения боли и воспаления на момент использования, на прогрессирование заболевания не влияет.

4.2. Режим дозирования и способ применения**Режим дозирования**

Поскольку риск возможных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы может возрастать с увеличением дозы и продолжительности приема препарата Симкоксіб, его следует применять минимально возможным коротким курсом в минимально эффективной дозе препарата (см. разделы 4.4, 4.8 и 5.1). Максимальная рекомендованная суточная доза при длительном приеме - 400 мг.

Симптоматическое лечение остеоартроза:

рекомендованная доза составляет 200 мг в сутки за 1 или 2 приема.

Симптоматическое лечение ревматоидного артрита:

рекомендованная доза целекоксиба составляет 100 или 200 мг 2 раза в сутки.

Симптоматическое лечение анкилозирующего спондилита:

рекомендованная доза целекоксиба составляет 200 мг в сутки за 1 или 2 приема. У некоторых пациентов отмечена эффективность применения 400 мг в сутки.

Лечение болевого синдрома:

рекомендованная начальная доза целекоксиба 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.

Лечение первичной дисменореи:

рекомендованная начальная доза целекоксиба 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 ниже 50 кг лечение лучше начинать с минимальной рекомендованной дозы (см. разделы 4.4 и 5.2).

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 недостаточности средней степени тяжести (класс В по классификации Чайлд-Пью), следует снизить начальную рекомендованную дозу препарата вдвое. Опыта применения препарата у пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности (класс С по классификации Чайлд-Пью) нет (см. разделы 4.3, 4.4 и 5.2).

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 и 5.2).

Способ применения

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

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, или 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.
- Неконтролируемая артериальная гипертензия.
- Беременность и период лактации (см. разделы 4.6).
- Тяжелая печеночная недостаточность (нет опыта применения).
- Тяжелая почечная недостаточность (КК менее 30 мл/мин), прогрессирующие заболевания почек, подтвержденная гиперкалиемия (нет опыта применения).
- Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (так как лекарственный препарат содержит лактозу).
- Возраст до 18 лет (нет опыта применения).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Симкоксіб 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 Симкоксіб, учитывая жаропонижающее действие, может снизить диагностическую значимость такого симптома, как лихорадка, и повлиять на диагностику инфекции.

Влияние на сердечно-сосудистую систему

Препарат Симкоксіб, 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, длительностью приема препарата, а также у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и факторами риска таких заболеваний. Чтобы снизить риск возникновения этих реакций у пациентов, принимающих препарат Симкоксіб, 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 (см. разделы 4.2, 4.3, 4.8 и 5.1).

При применении НПВП (селективные ингибиторы ЦОГ-2) у пациентов после операции аорто-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 (см. раздел 5.1). 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 желудочно-кишечный тракт

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, пациентов, одновременно получающих ацетилсалициловую кислоту, 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 и антикоагулянтами, длительный период терапии НПВП, курение, употребление алкоголя. Большинство спонтанных сообщений о серьезных побочных эффектах на желудочно-кишечный тракт относились к пожилым и ослабленным пациентам.

Совместное 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 Симкоксіб или изменения его дозы, у пациентов, одновременно получающих терапию пероральными антикоагулянтами, должна контролироваться антикоагулянтная активность и/или МНО (см. раздел 4.5).

Задержка жидкости и отеки

Как и при применении других лекарственных средств, тормозящих синтез простагландинов, у ряда пациентов, принимающих препарат Симкоксіб, 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 Симкоксіб следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции почек, сердечной недостаточностью, нарушением функции печени и у пожилых пациентов (см. раздел 4.5). Функция почек у таких пациентов должна тщательно контролироваться.

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

Влияние на функцию печени

Препарат Симкоксіб не следует применять у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени тяжести (класс С по классификации Чайлд-Пью). Препарат Симкоксіб следует применять с осторожностью при лечении у пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести и снизить начальную рекомендованную дозу препарата вдвое.

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 (см. раздел 4.8).

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 Симкоксіб.

Анафилактические реакции

При приеме препарата Симкоксіб были зарегистрированы случаи 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 (см. раздел 4.8), 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 Симкоксіб при появлении кожной сыпи, изменений на слизистых оболочках или других признаков гиперчувствительности.

Терапия глюкокортикостероидами

Препарат Симкоксіб 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).

Важная информация о вспомогательных веществах

Симкоксіб, капсулы содержит 0,91 мг натрия на 1 капсулу препарата. Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

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 изоферментом CYP2D6.

Варфарин и другие антикоагулянты: при одновременном приеме возможно увеличение протромбинового времени (см. раздел 4.4).

Флуконазол, кетоконазол: при одновременном применении 200 мг флуконазола один 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. Кетоконазол (ингибитор изофермента CYP3A4) не оказывает клинически значимого эффекта на метаболизм целекоксиба.

Декстрометорфан и метопролол: было установлено, что при одновременном применении 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. 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 АИФ 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 (см. раздел 4.4). 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 Симкоксіб. 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).

Мифепристон: при приеме мифепристона, целекоксиб может быть использован через 8-12 дней после приема мифепристона, так как НПВП уменьшают эффект препаратов данной группы.

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).

Лизиноприл: 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 толбутаимидом.

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 и 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. Гак как барбитураты являются индукторами изофермента CYP2C9, при их одновременном применении с целекоксибом, может отмечаться снижение концентрации последнего в плазме крови.

4.6. Беременность и лактация

Беременность

Отсутствуют достаточные данные по применению целекоксиба у беременных женщин.

Потенциальный риск применения препарата Симкоксиб 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 Симкоксиб противопоказано во время беременности и в период грудного вскармливания (см. раздел 4.3.). При применении во II-III триместре беременности НПВП могут спровоцировать нарушение функции почек у плода, что может привести к уменьшению объема амниотической жидкости или в тяжелых случаях к маловодию. Данные явления могут возникать вскоре после начала лечения и обычно обратимы. 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 Симкоксіб для матери.

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

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.

Влияние целекоксиба на способность вождения автомобиля и управления механизмами не исследовалось. Однако основываясь на фармакодинамических свойствах и общем профиле безопасности, представляется маловероятным, что препарат Симкоксіб оказывает такое влияние.

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Все нежелательные реакции, отмеченные при применении препарата Симкоксіб, представлены в таблице ниже в соответствии с принятой системно-органной классификацией, и частотой их возникновения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ — $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ — $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ — $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (не может быть оценена на основании имеющихся данных):

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Со стороны сердечно-сосудистой системы	часто	периферические отеки, повышение артериального давления, включая утяжеление течения артериальной гипертензии; нечасто - «приливы», ощущение сердцебиения
	редко	проявление хронической сердечной недостаточности, аритмия, тахикардия, ишемический инсульт и инфаркт миокарда
Со стороны желудочно-кишечного тракта	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
Со стороны нервной системы	часто	головокружение, бессонница; нечасто - беспокойство, повышение мышечного тонуса, сонливость
	редко	спутанность сознания (психоз)
Со стороны почек и 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 иммунной системы	редко	ангионевротический отек
	очень редко	буллезные высыпания (буллезный дерматит).
Со стороны органов чувств	нечасто	шум в ушах, нечеткость зрительного восприятия
Со стороны гепатобилиарной системы	нечасто	повышение активности «печеночных» ферментов (в том числе аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы)
Со стороны крови	нечасто	анемия
	редко	тромбоцитопения
Общие	нечасто	гиперчувствительность, гриппоподобный синдром, случайные травмы, отек лица.

Побочные эффекты, выявленные в пострегистрационных наблюдениях:

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Со стороны иммунной системы	очень редко	анафилактические реакции
Со стороны нервной системы	редко	галлюцинации
	очень редко	кровоизлияния в головной мозг, асептический менингит, потеря вкусовых ощущений, потеря обоняния
Со стороны органа зрения	нечасто	конъюнктивит
Со стороны сосудов	очень редко	васкулит
Со стороны дыхательной системы	редко	тромбоэмболия легочной артерии, пневмонит
Со стороны желудочно-кишечного тракта	редко	желудочно-кишечные кровотечения
Со стороны гепатобилиарной системы	редко	гепатит
	очень редко	печеночная недостаточность, фульминантный гепатит, некроз печени, холестаз, холестатический гепатит, желтуха.
Со стороны кожи и подкожной клетчатки	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 почек и мочевыделительной системы	редко	острая почечная недостаточность, гипонатриемия
	очень редко	тубулоинтерстициальный нефрит, нефротический синдром, болезнь минимальных изменений
Со стороны репродуктивной системы	редко	нарушение менструального цикла; частота неизвестна - снижение фертильности у женщин
Системные нарушения	нечасто	боль в грудной клетке

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 лекарственного 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, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Факс: +7 (495) 698-15-73

Электронная почта: info@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт: <https://roszdravnadzor.gov.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

Противовоспалительные и противоревматические препараты; нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты; коксибы

Код АТХ: M01AH01

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

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 E2, при этом происходит усиление проявлений воспаления (отек и боль).

В терапевтических дозах у человека цефекокснб значнмо не ннгуибурует цнклоокснгеназу-1 (ЦОГ-1) и не оказываёт влннн на простагланднны, сннтезнуруемые в результате актнвации ЦОГ-1, а также не оказываёт влннн на нормальные фнзнологнческие процессы, связаннные с ЦОГ-1 и протекающие в тканях, н прежде всего в тканях желудка, кншечннка н тромбоцнтах.

Влннне на фнкцну почек

Целекокснб сннжаёт выведение с мочой PgE_2 н б-кетон- PgF_1 (метаболнта простакнклнна), но не влнёт на сывороточный тромбосан B_2 н выведение с мочой 11-дегндротромбосана B_2 , метаболнта тромбосана (оба - продукты ЦОГ-1). Целекокснб не вызываёт сннжenna скорости клубочковой фнльтрацнн (СКФ) у пожнлых пашентов н лнц с хронической почечной недостаточностью, транзнторно сннжаёт выведение натрня. У пашентов с артритом наблюдаемая частота развития периферических отеков, артериальной гипертензнн н сердечной недостаточности сравнма с таковой на фойе прнема неселективных ннгуибуторов ЦОГ, которые обладають ннгуибурующей актнвностью в отношении ЦОГ-1 н ЦОГ-2. Наиболее выражен данный эффект был у пашентов, получающих терапну днуретнками. Тем не менее, не отмечалось увеличенна частоты случаев повышenna артериального давлenna н развития сердечной недостаточности, а периферические отеки были легкой степени тяжести н проходили самостоятельно.

5.2. Фармакокинетические свойства

Всасывание

При прнеме натошак целекокснб хорошо всасывается, достнгаая максимальной концентрацнн (C_{max}) в плазме крови прнмерно через 2-3 часа. C_{max} в плазме крови после прнема 200 мг - 705 нг/мл. Абсолютная бнодоступность препарата не исследовалась. C_{max} н площадь под фармакокинетической крнвой «концентрацнн-время» (AUC) прнблнзнтельно пропорцнональны прннятой дозе в днпазоне доз до 200 мг 2 раза в суткн; при прнмененнн целекокснба в более высокнх дозах степень повышenna C_{max} н AUC прнонсходит менее пропорцнонально.

Связь с белками плазмы крови не зависит от концентрацнн н составляет около 97 %, целекокснб не связывается с эрнтроцнтами крови. Целекокснб проннкает через гематонцефалнческий барьер.

Бнотрансформация

Целекокснб метаболнзуруется в печени путем гндрокснлнрования, окнслення н частнчно глюкуроннрования. Метаболнзм в основном протекает с участнем цнтохрома P450 CYP2C9.

Метаболнты, обнаружнваемые в крови, фармакологнчески не актнвны в отношении ЦОГ-1 н ЦОГ-2. Актнвность цнтохрома P450 CYP2C9 сннжена у лнц с генетнческим полнморфнзмом, таким как гомознготный по CYP2C9*3 полнморфнзм, который ведёт к уменьшennу эффективности энзномов.

Элнмннацнн

Целекокснб метаболнзуруется в печени, выводится через кншечннк н почки в внде метаболнтов (57 % н 27 %, соответственно), менее 1 % прннятой дозы - в нзмненном внде. При повторном прнмененнн пернод полувыведenna составляет 8-12 часов, а клренс составляет около 500 мл/мнн. При повторном прнмененнн равновесные концентрацнн в плазме крови достнгаются к 5 дню. Варнабельность основнх фармакокинетнческих параметров (AUC, C_{max} , пернод полувыведenna) составляет около 30 %. Средннй объём распреленenna в равновесном состоянии равен прнмерно 500 л/ 70 кг у молодых здоровых взрослых пашентов, что указываёт на шнрокое распреленене целекокснба в тканях.

Влннне прнема пнщн

Прнем целекокснба вместе с жнрной пнщей увеличивает время достнженнна C_{max} прнмерно на 4 часа н повышаёт полное всасывание прнмерно на 20 %.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

У пациентов старше 65 лет отмечается увеличение в 1,5-2 раза средних значений $C_{\max}$, AUC целекоксиба, 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 пожилых женщин обычно отмечается более высокая концентрация препарата в плазме крови, чем у пожилых мужчин. Указанные особенности фармакокинетики, как правило, не требуют коррекции дозы. Тем не менее, у пожилых пациентов с массой тела ниже 50 кг следует начинать лечение с минимальной рекомендуемой 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) незначительно изменяются.

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 пожилых пациентов 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. Не обнаруживается значительной связи между содержанием сывороточного креатинина (или клиренсом креатинина (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

Лактозы моногидрат

Натрия лаурилсульфат

Повидон К-30

Кроскармеллоза натрия

Магния стеарат

Состав оболочки капсулы 100 мг:

Краситель бриллиантовый голубой

Титана диоксид

Желатин

Вода

Состав оболочки капсулы 200 мг:

Краситель железа оксид желтый

Титана диоксид

Желатин

Вода

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

В защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 капсул в блистер из алюминиевой фольги и пленки ПВДХ.

По 1, 3, 4, 5, 6 или 10 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

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

ООО «ПАНБИО ФАРМ»

143960, Московская область, г.о. Реутов, г. Реутов, ул. Фабричная, д. 8А, стр. 2, пом. 14.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

В Российской Федерации

ООО «ПАНБИО ФАРМ»

119530, г. Москва, Очаковское шоссе, д. 34, оф. А303

тел.: +7 (495) 225-57-87

e-mail: info@panbio.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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