

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

Целекоксиб, 200 мг, капсулы.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: целекоксиб.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 200 мг целекоксиба.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы

Твердые желатиновые капсулы № 2, корпус белого цвета, крышечка темно-красного цвета. Содержимое капсул – порошок или спрессованная масса белого или почти белого цвета.

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

Препарат Целекоксиб 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.

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

Поскольку риск возможных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы может возрасти с увеличением дозы и продолжительности приема целекоксиба его следует применять минимально возможным коротким курсом в минимально эффективной дозе препарата. 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

Пожилые пациенты

Обычно коррекции дозы не требуется. Однако у пациентов с массой тела ниже 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 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. и 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. и 4.4.).

Одновременное применение с флуконазолом

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

Медленные метаболизаторы CYP2C9

Целекоксиб следует с осторожностью применять у пациентов, являющихся медленными метаболизаторами 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 (см. разделы 4.5.

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 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, 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.

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

С осторожностью

Целекоксиб 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), ангиагрегантами (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 (см. раздел 4.4., подраздел «Особые указания»), 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 (см. раздел 4.4., подраздел «Особые указания»); цереброваскулярные заболевания; дислипидемия/гиперлипидемия; сахарный диабет; заболевания периферических артерий; одновременное применение с ингибиторами изофермента CYP2C9; у пациентов, которые являются медленными метаболиторами 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.

Особые указания

Целекоксиб, учитывая жаропонижающее действие, может снизить диагностическую значимость такого симптома, как лихорадка, и повлиять на 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 целекоксиб, 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 аортокоронарного 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 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, 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 ангиагрегантами (ацетилсалициловая кислота), 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 целекоксибом 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 целекоксиб, 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. Целекоксиб 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 целекоксиба у пациентов с дегидратацией. В таких случаях целесообразно сначала провести регидратацию, а затем начинать терапию целекоксибом.

Влияние на функцию печени

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

Анафилактические реакции

При приеме целекоксиба 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 целекоксиба при появлении кожной сыпи, изменений на слизистых оболочках или других признаков гиперчувствительности.

Терапия глюкокортикостероидами

Целекоксиб 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 содержит лактозы моногидрат. Пациентам с непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат (см. раздел 4.3.).

Препарат содержит натрий. Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на одну таблетку, то есть по сути не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Целекоксиб метаболизируется преимущественно в печени посредством цитохромом P450 (CYP) 2C9. Пациентам, которые, исходя из анамнестических данных или опыта применения других субстратов CYP2C9, являются слабыми метаболиторами CYP2C9, следует назначать целекоксиб с осторожностью, поскольку из-за снижения метаболического клиренса у данной категории пациентов могут быть аномально высокие концентрации препарата в плазме крови. Рекомендуется рассмотреть возможность начала терапии с половины минимальной рекомендуемой дозы (см. разделы 4.2., 5.2.).

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

Одновременное применение цефалексима 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 цефалексима.

В клинических исследованиях фармакокинетики и исследованиях *in vitro* было показано, что цефалексим 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.

Флуконазол, кетоконазол

При одновременном применении 200 мг флуконазола один раз в сутки отмечается увеличение концентрации цефалексима в плазме крови в 2 раза. Такой эффект связан с угнетением метаболизма цефалексима флуконазолом через изофермент CYP2C9. Пациентам, принимающим флуконазол (ингибитор изофермента CYP2C9), следует снизить рекомендованную дозу цефалексима вдвое (см. раздел 4.2.). Кетоконазол (ингибитор изофермента CYP3A4) не оказывает клинически значимого эффекта на метаболизм цефалексима.

Декстрометорфан и метопролол

Было установлено, что при одновременном применении цефалексима 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 цефалексимом посредством ингибирования активности самого изофермента CYP2D6. В связи с этим в период начала терапии цефалексимом следует снизить дозу препаратов, являющихся субстратами изофермента CYP2D6, а после окончания лечения цефалексимом дозу этих препаратов следует увеличить.

Метотрексат

Не отмечалось фармакокинетических клинически значимых взаимодействий между цефалексимом 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 целекоксибом. 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-девиом 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 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. Так как барбитураты являются индукторами изофермента CYP2C9, при их одновременном применении с целекоксибом может отмечаться снижение концентрации последнего в плазме крови.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Применение препарата Целекоксиб противопоказано во время беременности.

Отсутствуют достаточные данные по применению целекоксиба у беременных женщин.

Потенциальный риск применения целекоксиба 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.

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.

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

Применение препарата Целекоксиб противопоказано в период грудного вскармливания.

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 для матери.

Фертильность

В соответствии с механизмом действия, при применении НПВП, включая целекоксиб, у некоторых женщин возможно развитие изменений в яичниках, что может стать причиной нарушения фертильности. У женщин, которые планируют беременность или проходят обследование по поводу бесплодия, следует рассмотреть вопрос об отмене приема НПВП, включая целекоксиб.

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

Влияние целекоксиба на способность управлять транспортными средствами и механизмами не исследовалось. 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

Резюме нежелательных реакций

Частота развития нежелательных реакций классифицирована согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

нечасто: анемия, эххимозы;

редко: тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы

редко: ангионевротический отек;

очень редко: буллезные высыпания (буллезный дерматит).

Психические нарушения

часто: бессонница;

нечасто: беспокойство, сонливость;

редко: спутанность сознания (психоз).

Нарушения со стороны нервной системы

часто: головокружение;

нечасто: повышение мышечного тонуса.

Нарушения со стороны органа зрения

нечасто: нечеткость зрительного восприятия.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта

нечасто: шум в ушах.

Нарушения со стороны сердца

нечасто: ощущение сердцебиения;

редко: проявление хронической сердечной недостаточности, аритмия, тахикардия, инфаркт миокарда.

Нарушения со стороны сосудов

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

нечасто: «приливы»;

редко: ишемический инсульт.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

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

нечасто: фарингит, ринит.

Желудочно-кишечные нарушения

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.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

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

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

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

нечасто: крапивница, экхимозы;

редко: алопеция.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

часто: инфекция мочевых путей.

Общие нарушения и реакции в месте введения

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 ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нарушения со стороны иммунной системы

очень редко: анафилактические реакции.

Психические нарушения

редко: галлюцинации.

Нарушения со стороны нервной системы

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

Нарушения со стороны органа зрения

нечасто: конъюнктивит.

Нарушения со стороны сосудов

очень редко: васкулит.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

редко: тромбоэмболия легочной артерии, пневмонит.

Желудочно-кишечные нарушения

редко: желудочно-кишечные кровотечения.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

редко: гепатит;

очень редко: печеночная недостаточность, фульминантный гепатит, некроз печени (см. раздел 4.4., подраздел «Особые указания», пункт «Влияние на функцию печени»), холестаза, холестатический гепатит, желтуха.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

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.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

редко: острая почечная недостаточность (см. раздел 4.4., подраздел «Особые указания», пункт «Влияние на функцию почек»), гипонатриемия;

очень редко: тубулоинтерстициальный нефрит, нефротический синдром, болезнь минимальных изменений.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

редко: нарушение менструального цикла;

частота неизвестна*: снижение фертильности у женщин (см. раздел 4.6.).

Общие нарушения и реакции в месте введения

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 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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Тел.: +7 800 550 99 03, +7 (499) 578 06 07

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.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

Фармакотерапевтическая группа: 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 целекоксиб значимо 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 б-кето- PgF_1 (метаболита простагличина), но не влияет на сывороточный тромбоксан V_2 и выведение с почками 11-дегидро-тромбоксана V_2 , метаболита тромбоксана (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

Адсорбция

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 препарата не исследовалась. C_{max} и площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) приблизительно пропорциональны принятой дозе в диапазоне 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 вместе с жирной пищей увеличивает время достижения C_{max} примерно на 4 часа и повышает полное всасывание примерно на 20 %.

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.

Биотрансформация

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.

Элиминация

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.

Фармакокинетика в отдельных группах 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 цефекоксиба, поскольку основной путь его выведения - превращение в печени в неактивные метаболиты.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат

Натрий кроскармеллоза

Натрия лаурилсульфат

Повидон К30

Магния стеарат

Капсула твердая желатиновая №2

Корпус капсулы

Желатин

Натрия лаурилсульфат

Вода

Титана диоксид (Е 171)

Крышечка капсулы

Желатин

Натрия лаурилсульфат

Вода

Титана диоксид (Е 171)

Краситель азорубин (Е 122)

Краситель пунцовый [Понсо 4R] (Е 124)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 капсул в блистер из алюминиевой фольги и пленки поливинилхлоридной. 1 блистер вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения

лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «НПК «Скан Биотек»

119571, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Тропарево-Никулино, пр-кт Вернадского,
д. 92, помещ. 1/4/2, ком. 1

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «НПК «Скан Биотек», Россия

171261, Тверская обл., Конаковский район, пгт. Редкино, ул. Заводская, д. 1/2, к. 3

Телефон бесплатной горячей линии: 8-800-600-51-77

e-mail: pv@scanbiotech.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЕ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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