

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Дилакса, 100 мг, капсулы

Дилакса, 200 мг, капсулы

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: целекоксиб.

Дилакса, 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.).

Дилакса, 200 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 200 мг целекоксиба.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Дилакса, 100 мг, капсулы

Твердые желатиновые капсулы № 3 белого цвета (корпус и крышечка капсулы).

Содержимое капсул – гранулированный порошок белого или почти белого цвета.

Дилакса, 200 мг, капсулы

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

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Дилакса показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет и старше.

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

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

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

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

Лечение болевого синдрома и первичной дисменореи: рекомендованная начальная доза составляет 400 мг, при необходимости в первый день возможен прием дополнительной дозы 200 мг. 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 печеночной недостаточностью легкой степени (класс А по классификации Чайлд-Пью) коррекции дозы не требуется. У пациентов с печеночной недостаточностью средней степени (класс В по классификации Чайлд-Пью) следует снизить начальную рекомендованную дозу препарата вдвое. Опыта применения препарата Дилакса у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью) нет (см. раздел 4.3.).

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени коррекции дозы не требуется. Нет опыта применения препарата Дилакса у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (см. разделы 4.3., 4.4.).

Одновременное применение с флуконазолом

При одновременном применении флуконазола (ингибитор изофермента CYP2C9) и препарата Дилакса следует снизить начальную рекомендованную дозу препарата вдвое.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении с другими ингибиторами изофермента CYP2C9.

Медленный метаболизм субстратов изофермента CYP2C9

У пациентов, являющихся медленными метаболизаторами или с подозрением на такое состояние, следует применять препарат Дилакса с осторожностью, так как это может привести к накоплению целекоксиба в плазме крови в высоких концентрациях. У таких пациентов следует снизить начальную рекомендованную дозу вдвое.

Дети

Безопасность и эффективность целекоксиба у детей до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

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

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к целекоксибу или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Известная гиперчувствительность к сульфонидам.
- Полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и придаточных пазух носа 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 (ХСН) (II–IV функциональный класс по классификации NYHA).
- Клинически подтвержденная ишемическая болезнь сердца (ИБС), заболевания периферических артерий и цереброваскулярные заболевания в выраженной стадии.
- Геморрагический инсульт.
- Субарахноидальное кровоизлияние.
- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.).
- Печеночная недостаточность тяжелой степени (класс C по классификации Чайлд-Пью) (нет опыта применения).

- Почечная недостаточность тяжелой степени (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин), прогрессирующие заболевания почек, подтвержденная гиперкалиемия (нет опыта применения).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

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

Особые указания

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

Влияние на сердечно-сосудистую систему

Целекоксиб, как и все коксибы, может увеличивать риск развития серьезных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, таких как тромбообразование, инфаркт миокарда и инсульт, которые могут привести к летальному исходу. Риск развития этих реакций возрастает с увеличением дозы, длительности приема препарата, а также у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы или с факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. С целью снижения риска развития этих реакций препарат Дилакса следует применять в минимальных эффективных дозах и минимально возможным коротким курсом (на усмотрение лечащего врача). Лечащий врач и пациент

должны учитывать возможность развития таких осложнений даже при отсутствии ранее известных симптомов нарушения функции сердечно-сосудистой системы. Пациенты должны быть информированы о симптомах серьезных нежелательных реакций (НР) со стороны сердечно-сосудистой системы и о мерах, которые следует предпринять в случае их возникновения.

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

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

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

Влияние на ЖКТ

У пациентов, принимавших целекоксиб, наблюдались крайне редкие случаи перфорации, изъязвления и кровотечения из ЖКТ. Риск развития этих осложнений при применении НПВП наиболее высок у следующих пациентов: пожилого возраста; с сердечно-сосудистыми заболеваниями; у одновременно получающих антиагрегантные препараты (например, ацетилсалициловую кислоту); у пациентов с такими заболеваниями ЖКТ как язва, кровотечение, воспалительные процессы в стадии обострения и в анамнезе. Другими факторами риска развития кровотечения из ЖКТ являются одновременное применение пероральных ГКС или антикоагулянтов, длительная терапия НПВП, курение, употребление алкоголя. Большинство спонтанных сообщений о серьезных НР с летальным исходом были отмечены у пациентов пожилого возраста и ослабленных пациентов.

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 кровотечениях

(некоторые из них были фатальными) у пациентов, которые одновременно с целекоксибом применяли варфарин или аналогичные средства. Учитывая наличие сообщений об удлинении протромбинового времени, после начала лечения препаратом Дилакса или при изменении его дозы следует контролировать показатели свертываемости крови.

Задержка жидкости и отеки

Как и при применении других лекарственных средств, ингибирующих синтез простагландинов (Pg), у некоторых пациентов, принимающих препарат Дилакса, могут отмечаться задержка жидкости и отеки, поэтому следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с состояниями, предрасполагающими к задержке жидкости или ухудшающимися вследствие задержки жидкости. Пациенты с сердечной недостаточностью в анамнезе или артериальной гипертензией должны находиться под тщательным наблюдением.

Влияние на функцию почек

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

Препарат Дилакса следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции почек, сердечной недостаточностью, нарушением функции печени; у пациентов, принимающих диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II); у пациентов пожилого возраста.

Необходимо тщательно контролировать функцию почек у таких пациентов. Следует соблюдать осторожность при применении препарата Дилакса у пациентов с дегидратацией. В таких случаях целесообразно провести регидратацию, а затем начинать терапию препаратом Дилакса.

Влияние на функцию печени

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

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

Анафилактические реакции

При приеме препарата Дилакса были зарегистрированы случаи развития анафилактических реакций.

Тяжелые кожные реакции

Крайне редко при приеме целекоксиба отмечались тяжелые кожные реакции, 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 развития таких реакций выше в начале терапии, в большинстве отмеченных случаев они возникали в первый месяц терапии. При появлении кожной сыпи, изменений слизистых оболочек или других признаков гиперчувствительности необходимо прекратить прием препарата Дилакса.

Терапия ГКС

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

Ингибирование 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

Лактозы моногидрат

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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

Варфарин и другие антикоагулянты: при одновременном применении возможно

удлинение протромбинового времени.

Флуконазол, кетоконазол: при одновременном применении 200 мг флуконазола 1 раз в сутки отмечается увеличение концентрации цефекоксиба в плазме крови в 2 раза. Такой эффект связан с угнетением метаболизма цефекоксиба флуконазолом через изофермент CYP2C9. Пациентам, принимающим флуконазол (ингибитор изофермента CYP2C9), следует снизить рекомендованную дозу цефекоксиба вдвое (см. раздел 4.2.). Кетоконазол (ингибитор изофермента CYP3A4) не оказывает клинически значимого эффекта на метаболизм цефекоксиба.

Декстрометорфан и метопролол: было установлено, что одновременное применение цефекоксиба 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 цефекоксибом посредством ингибирования активности самого изофермента CYP2D6.

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

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

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

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

циклоспорином.

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

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

Литий: при одновременном применении солей лития в дозе 450 мг 2 раза в сутки и целекоксиба в дозе 200 мг 2 раза в сутки отмечено повышение концентрации лития в плазме крови примерно на 17 %. Пациенты, принимающие препараты лития, должны находиться под тщательным наблюдением при применении или отмене целекоксиба.

Другие НПВП: следует избегать одновременного применения целекоксиба и других НПВП (не содержащих ацетилсалициловую кислоту), так как повышается риск развития НР.

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

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

У здоровых добровольцев НПВП не оказывают влияния на фармакокинетику дигоксина. Тем не менее, при одновременном применении дигоксина и индометацина или 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 НР. Целекоксиб преимущественно метаболизируется в печени изоферментом CYP2C9. Так как барбитураты являются индукторами изофермента CYP2C9, при одновременном применении с целекоксибом может отмечаться снижение концентрации последнего в плазме крови.

Дети

Исследования по оценке взаимодействия проводились только с участием взрослых пациентов.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Отсутствуют достаточные данные по применению целекоксиба у беременных женщин. Потенциальный риск применения целекоксиба во время беременности не установлен, но не может быть исключен.

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 целекоксиба 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 после отмены препарата. 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 НР от целекоксиба у вскармливаемого ребенка, следует оценить целесообразность отмены либо грудного вскармливания, либо приема целекоксиба, учитывая важность приема целекоксиба 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 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.

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

Необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работе с механизмами, а также при занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты

психомоторных реакций, так как препарат Дилакса может вызывать головокружение и другие НР, которые могут влиять на указанные способности.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Частота встречаемости определена 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 (исходя из имеющихся данных частоту возникновения определить невозможно).

НР сгруппированы в соответствии с порядком на основании системно-органных классов (СОК).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

нечасто – анемия;

редко – тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы:

редко – ангионевротический отек;

очень редко – буллезные высыпания (буллезный дерматит).

Нарушения со стороны нервной системы:

часто – головокружение, бессонница;

нечасто – беспокойство, повышение мышечного тонуса, сонливость;

редко – спутанность сознания (психоз).

Нарушения со стороны органа зрения:

нечасто – нечеткость зрительного восприятия.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтна:

нечасто – шум в ушах.

Нарушения со стороны сердца:

нечасто – ощущение сердцебиения;

редко – проявление ХСН, аритмия, тахикардия, инфаркт миокарда.

Нарушения со стороны сосудов:

часто – периферические отеки, повышение АД, включая ухудшение течения артериальной гипертензии;

нечасто – ощущение «приливов» крови к коже лица;

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)) в плазме крови.

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 – инфекции мочевыводящих путей.

Общие нарушения и реакции в месте введения:

нечасто – гиперчувствительность, гриппоподобный синдром, случайные травмы, отек лица.

Нежелательные реакции, выявленные в пострегистрационном периоде

Нарушения со стороны иммунной системы:

очень редко – анафилактические реакции.

Нарушения со стороны нервной системы:

редко – галлюцинации;
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.), холестаз, холестатический гепатит, желтуха.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

редко – реакции фоточувствительности;

очень редко – синдром Стивенса-Джонсона, многоформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, DRESS-синдром или синдром гиперчувствительности, острый генерализованный экзантематозный пустулез, эксфолиативный дерматит.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

редко – острая почечная недостаточность (см. раздел 4.4.), 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 НР.

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

109012, г. Москва, Славянская пл., д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Тел.: +7 (800) 550 99 03

Адрес эл. почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Веб-сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Казахстан

010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, д. 13, БЦ «Нурсаулет 2»

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Тел.: +7 7172 235 135

Адрес эл. почты: farm@dari.kz

Веб-сайт: www.ndda.kz

4.9. Передозировка

Симптомы

Клинические данные о передозировке ограничены. Однократный прием целекоксиба в дозе до 1200 мг и многократное его применение в дозе до 1200 мг 2 раза в сутки не сопровождалось клинически значимыми НР.

Лечение

При подозрении на передозировку необходимо проводить поддерживающую терапию. Диализ предположительно неэффективен, так как связь целекоксиба с белками плазмы крови высокая (97 %).

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

Влияние на функцию почек

Целекоксиб снижает выведение почками P_{gE}₂ и 6-кето-P_{gF}₁ (метаболита простаглицина), но не влияет на сывороточную концентрацию тромбксана В₂ (ТхВ₂) и выведение почками 11-дегидро-ТхВ₂, метаболита тромбксана (оба – продукты ЦОГ-1).

Целекоксиб не вызывает снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у пациентов пожилого возраста и пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН), транзиторно снижает выведение ионов натрия. У пациентов с артритом частота развития

периферических отеков, артериальной гипертензии и сердечной недостаточности была сравнима с таковой на фоне приема неселективных ингибиторов ЦОГ, которые обладают ингибирующей активностью в отношении ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Наиболее выражен данный эффект был у пациентов, получающих терапию диуретиками. Тем не менее, не отмечалось увеличения частоты случаев повышения АД и развития сердечной недостаточности, а периферические отеки были легкой степени и проходили самостоятельно.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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

Влияние приема пищи

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

Распределение

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

Биотрансформация

Целекоксиб метаболизируется в основном с участием изофермента цитохрома P450 (CYP) – CYP2C9 в печени путем гидроксилирования, окисления и частично глюкуронирования (см. раздел 4.5.). Образующиеся метаболиты фармакологически не активны в отношении ЦОГ-1 и ЦОГ-2.

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

Элиминация

Целекоксиб выводится через кишечник и почками в виде метаболитов (57 % и 27 % соответственно), менее 1 % принятой дозы – в неизменном виде. При повторном применении период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 8–12 часов, а клиренс – около 500 мл/мин. При повторном применении равновесные концентрации в плазме крови

достигаются к 5-му дню приема. Вариабельность основных фармакокинетических параметров (AUC , C_{max} , $T_{1/2}$) составляет около 30 %. Средний объем распределения в равновесном состоянии равен примерно 500 л/70 кг у молодых здоровых пациентов, что свидетельствует о широком распределении целекоксиба в тканях.

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 представителей европеоидной расы. Причины и клиническое значение этого факта неизвестны, поэтому лечение лиц негроидной расы рекомендуется начинать с минимальной рекомендованной дозы.

Нарушение функции печени

Концентрация целекоксиба в плазме крови у пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени (класс А по классификации Чайлд-Пью) изменяется 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 площади поверхности тела, связанным с возрастными изменениями, и у пациентов с СКФ, равной 35–60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела, фармакокинетика целекоксиба не изменяется. Нет достоверной корреляции между сывороточной концентрацией креатинина (или КК) и клиренсом целекоксиба. Предполагается, что наличие почечной недостаточности тяжелой степени не влияет на клиренс целекоксиба, поскольку основной путь его выведения – превращение в неактивные метаболиты в печени.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Диакса, 100 мг, капсулы

Лактозы моногидрат

Натрия лаурилсульфат

Повидон-К30

Кроскармеллоза натрия

Магния стеарат

Твердые желатиновые капсулы № 3

Титана диоксид (E171)

Желатин

Диакса, 200 мг, капсулы

Лактозы моногидрат

Натрия лаурилсульфат

Повидон-К30

Кроскармеллоза натрия

Магния стеарат

Твердые желатиновые капсулы № 1

Титана диоксид (E171)

Краситель железа оксид желтый (E172)

Желатин

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С, в оригинальной упаковке (блистер).

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 капсул в блистер из поливинилхлорида и фольги алюминиевой.

По 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9 или 10 блистеров вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

Словения

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

Тел.: +386 7 331 21 11

Факс: +386 7 332 15 37

Адрес эл. почты: info@krka.biz

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «КРКА-РУС»

143500, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Тел.: +7 (495) 994 70 70

Факс: +7 (495) 994 70 78

Адрес эл. почты: krka-rus@krka.biz

Республика Казахстан

ТОО «КРКА Казахстан»

050040, г. Алматы, Микрорайон КОКТЕМ-1, дом 15А, офис 601

Тел.: +7 (727) 311 08 09

Адрес эл. почты: info.kz@krka.biz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(003904)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 5 декабря 2023 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

13 ноября 2024 г.

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