

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Дилакса®

Dilaxa®

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Дилакса®

Международное непатентованное или группировочное наименование: целекоксиб

Лекарственная форма: капсулы

Состав

1 капсула **100 мг/200 мг** содержит:

Действующее вещество: целекоксиб 100,00 мг/200,00 мг

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

Твердые желатиновые капсулы № 3 (100 мг)

Корпус: титана диоксид (E171), желатин

Крышечка: титана диоксид (E171), желатин

Твердые желатиновые капсулы № 1 (200 мг)

Корпус: титана диоксид (E171), краситель железа оксид желтый (E172), желатин

Крышечка: титана диоксид (E171), краситель железа оксид желтый (E172), желатин

Описание

Капсулы 100 мг. Твердые желатиновые капсулы № 3 белого цвета (корпус и крышечка).

Содержимое капсул – гранулированный порошок белого или почти белого цвета.

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

Фармакотерапевтическая группа: нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты; коксибы

Код АТХ: M01AH01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Целекоксиб обладает противовоспалительным, обезболивающим и жаропонижающим действием, блокируя образование воспалительных простагландинов (P_g) в основном за счет ингибирования циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2). Индукция ЦОГ-2 происходит в ответ на воспаление и приводит к синтезу и накоплению P_g, прежде всего P_{gE}₂, что вызывает усиление проявлений воспаления (отек и боль). В терапевтических дозах у человека целекоксиб значительно 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 простаглицлина), 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), транзитно 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 артериального давления (АД) и развития сердечной недостаточности, а периферические отеки были легкой степени и проходили самостоятельно.

Фармакокинетика

Всасывание

При приеме натощак целекоксиб хорошо всасывается, достигая максимальной концентрации в плазме крови (С_{max}) примерно через 2–3 часа. С_{max} после приема 200 мг целекоксиба составляет 705 нг/мл. Абсолютная биодоступность целекоксиба не изучалась. С_{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 С_{max} и AUC происходит менее пропорционально.

Влияние приема пищи

Прием целекоксиба одновременно с жирной пищей увеличивает время достижения С_{max}

примерно на 4 часа и увеличивает всасывание примерно на 20 %.

Распределение

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

Метаболизм

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

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

Выведение

Цефекоксиб 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 цефекоксиба в тканях.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Пациенты пожилого возраста

У пациентов старше 65 лет отмечается увеличение в 1,5–2 раза средних значений C_{max} и AUC, что в большей степени обусловлено изменением массы тела, а не возрастом (у пациентов пожилого возраста, как правило, наблюдается более низкая средняя масса тела, чем у лиц более молодого возраста, в силу чего у них при прочих равных условиях достигаются более высокие концентрации цефекоксиба). По той же причине у женщин пожилого возраста обычно отмечается более высокая концентрация цефекоксиба 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 клиренсом креатинина (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.

Показания к применению

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

- Симптоматическое лечение остеоартроза, ревматоидного артрита и анкилозирующего спондилита.
- Болевой синдром (боли в спине, костно-мышечные, послеоперационные и другие виды боли).
- Лечение первичной дисменореи.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к целекоксибу или любому другому компоненту препарата.
- 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 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, заболевания периферических артерий и цереброваскулярные заболевания в выраженной стадии.
- Геморрагический инсульт.
- Субарахноидальное кровоизлияние.
- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).
- Печеночная недостаточность тяжелой степени (класс C по классификации Чайлд-Пью) (нет опыта применения).
- Почечная недостаточность тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин), прогрессирующие заболевания почек, подтвержденная гиперкалиемия (нет опыта применения).
- Возраст до 18 лет (нет опыта применения).
- Непереносимость лактозы, дефицит лактазы или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (препарат Дилакса® содержит лактозу).

С осторожностью

Заболевания желудочно-кишечного тракта (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. раздел «Особые указания»), заболевания печени в анамнезе, печеночная порфирия, нарушение функции почек средней степени (КК 30–60 мл/мин),

значительное снижение объема циркулирующей крови (в том числе после хирургического вмешательства), заболевания сердечно-сосудистой системы, артериальная гипертензия (см. раздел «Особые указания»), цереброваскулярные заболевания, дислипидемия/гиперлипидемия, сахарный диабет, заболевания периферических артерий, длительное применение НПВП, тяжелые соматические заболевания, у пациентов пожилого возраста (в том числе получающих диуретики и ослабленных пациентов с низкой массой тела), курение, туберкулез, алкоголизм.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

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 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 целекоксиба противопоказано во время беременности и в период грудного вскармливания (см. раздел «Противопоказания»). 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.

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 целекоксиба для матери.

Способ применения и дозы

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

Поскольку риск сердечно-сосудистых осложнений может возрастать с увеличением дозы и продолжительности приема препарата Дилакса[®], следует принимать минимальную эффективную дозу препарата оптимальным 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.

Нарушение 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 «Противопоказания»).

Нарушение 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 «Противопоказания», «Особые указания»).

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.

Побочное действие

Нежелательные реакции классифицированы в соответствии с терминологией MedDRA и по частоте встречаемости: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

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 лабиринтные нарушения:

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 утяжеление 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.

Нарушения со стороны пищеварительной системы:

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;

редкое – алопеция.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

часто – инфекции мочевыводящих путей.

Прочие:

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

Побочные эффекты, выявленные в пострегистрационном периоде

Перечисленные ниже нежелательные реакции, зарегистрированные в ходе пострегистрационного наблюдения, были классифицированы в соответствии с терминологией MedDRA и по частоте встречаемости: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

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.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

редко – желудочно-кишечные кровотечения.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

редко – гепатит;

очень редко – печеночная недостаточность, фульминантный гепатит, некроз печени (см. раздел «Особые указания»), холестаза, холестатический гепатит, желтуха.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

редко – реакции фоточувствительности;

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

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

редко – острая почечная недостаточность (см. раздел «Особые указания»), гипонатриемия;

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

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:

редко – нарушение менструального цикла;

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

Прочие:

нечасто – боль в грудной клетке.

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

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 побочными эффектами.

Лечение

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Исследования *in vitro* показали, что цеlexоксиб, 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 цеlexоксиба в плазме крови в 2 раза. Такой эффект связан с угнетением метаболизма цеlexоксиба флуконазолом через изофермент CYP2C9. Пациентам, принимающим флуконазол (ингибитор изофермента CYP2C9), следует снизить рекомендованную дозу цеlexоксиба вдвое (см. раздел «Способ применения и дозы»). Кетоконазол (ингибитор изофермента CYP3A4) не оказывает клинически значимого эффекта на метаболизм цеlexоксиба.

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

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

Гипотензивные препараты, включая ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)/антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II), диуретики и бета-адреноблокаторы: ингибирование синтеза P_g может снизить эффект гипотензивных препаратов, в том числе ингибиторов АПФ и/или АРА II, диуретиков и бета-адреноблокаторов. Это взаимодействие должно приниматься во внимание при одновременном применении цеlexоксиба 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 побочных эффектов.

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

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

У здоровых добровольцев НПВП не оказывают влияния на фармакокинетику дигоксина. Тем не менее, при одновременном применении дигоксина и индометацина, ибупрофена у пациентов отмечалось повышение концентрации дигоксина в плазме крови. Это

необходимо принимать во внимание при одновременном применении с другими препаратами, повышающими концентрацию дигоксина в плазме крови. Нет информации о взаимодействии целекоксиба и дигоксина. Учитывая другие эффекты целекоксиба на сердечно-сосудистую систему, следует с осторожностью принимать его одновременно с дигоксином. В этом случае рекомендуется тщательно контролировать побочные реакции. Целекоксиб преимущественно метаболизируется в печени изоферментом CYP2C9. Так как барбитураты являются индукторами изофермента CYP2C9, при одновременном применении с целекоксибом может отмечаться снижение концентрации последнего в плазме крови.

Дети: исследования по оценке взаимодействия проводились только с участием взрослых пациентов.

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 эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы и о мерах, которые следует предпринять в случае их возникновения.

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

Целекоксиб не оказывает антиагрегантного действия на тромбоциты, поэтому им не следует заменять *ацетилсалициловую кислоту* с целью профилактики тромбоэмболии.

Также в связи с этим не следует отменять антиагрегантную терапию (например, ацетилсалициловую кислоту) у пациентов с риском развития тромбоемболических осложнений.

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

Влияние на 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 побочных реакциях 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, аписабан, дабигатран и ривароксабан). Сообщалось о серьезных (некоторые из них были фатальными) кровотечениях у пациентов, которые одновременно с целекоксибом применяли варфарин или аналогичные средства. Учитывая наличие сообщений об удлинении протромбинового времени, после начала лечения препаратом Дилакса® или при изменении его дозы следует контролировать показатели свертываемости крови.

Задержка жидкости и отеки

Как и при применении других лекарственных средств, ингибирующих синтез P_g, у некоторых пациентов, принимающих препарат Дилакса®, могут отмечаться задержка жидкости и отеки, поэтому следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с состояниями, предрасполагающими 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 АПФ, 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.

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

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 «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Специальная информация о вспомогательных веществах

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

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и 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 побочные эффекты, которые могут влиять на указанные способности.

Форма выпуска

Капсулы, 100 мг, 200 мг.

По 10 капсул в блистер из ПВХ и фольги алюминиевой.

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

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять препарат по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

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

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

Производитель

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

Наименование и адрес организации, принимающей претензии потребителей

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

Тел.: +7 (495) 994-70-70, факс: +7 (495) 994-70-78