

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

Целебрекс, 400 мг, капсулы

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: целекоксиб.

Целебрекс, 400 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 400 мг целекоксиба.

Целебрекс, 200 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 200 мг целекоксиба.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрия лаурилсульфат, кроскармеллоза натрия, лактозы моногидрат; этанол и пропиленгликоль (в составе чернил).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Целебрекс, 400 мг, капсулы

Твердая желатиновая капсула (содержащая гранулят белого или почти белого цвета). На белом непрозрачном корпусе капсулы нанесена зеленая полоса с маркировкой белым «400», на белой непрозрачной крышечке капсулы нанесена зеленая полоса с маркировкой белым «7767». Каждая зеленая полоса не до конца опоясывает капсулу.

Целебрекс, 200 мг, капсулы

Твердая желатиновая капсула (содержащая гранулят белого или почти белого цвета). На белом непрозрачном корпусе капсулы нанесена желтая полоса с маркировкой белым «200», на белой непрозрачной крышечке капсулы нанесена желтая полоса с маркировкой белым «7767». Каждая желтая полоса не до конца опоясывает капсулу.

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

Лекарственный препарат Целебрекс применяется по следующим показаниям у взрослых в возрасте от 18 лет:

- Симптоматическое лечение остеоартрита (ОА), ревматоидного артрита (РА) и анкилозирующего спондилита (АС);

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

Режим дозирования

Симптоматическое лечение остеоартрита

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 (за 1 или 2 приема).

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.

Медленные метаболизаторы CYP2C9

Целебрекс следует с осторожностью применять у пациентов, являющихся медленными метаболизаторами или с подозрением на такое состояние (на основании данных анамнеза или опыта применения других субстратов CYP2C9). У таких пациентов следует рассмотреть снижение начальной рекомендованной дозы препарата вдвое (см. разделы 4.5 и 5.2).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

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

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 почечной недостаточностью нет (см. раздел 4.4).

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с легкой степенью тяжести печеночной недостаточности (класс А по классификации Чайлд-Пью) коррекции дозы не требуется.

У пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести (класс Б по классификации Чайлд-Пью), при назначении по показаниям РА и лечение болевого синдрома 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. раздел 4.4).

Одновременное применение с флуконазолом

При одновременном применении флуконазола (ингибитор изофермента CYP2C9) и препарата Целебрекс следует снизить начальную рекомендованную дозу препарата вдвое. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении с другими ингибиторами изофермента CYP2C9 (см. раздел 4.5).

Способ применения

Для приема внутрь.

Капсулы следует принимать независимо от приема пищи, запивая водой.

Пациентам, испытывающим трудности с проглатыванием капсул, содержимое капсулы целекоксиба можно добавить в яблочное пюре, рисовую кашу, йогурт или банановое пюре. Для этого все содержимое капсулы необходимо аккуратно высыпать в чайную ложку с яблочным пюре комнатной температуры, рисовой кашей, йогуртом или банановым пюре и проглотить, запив водой. Содержимое капсул, смешанное с яблочным пюре, рисовой кашей или йогуртом, может храниться в холодильнике до 6 часов (2 – 8 °С). Содержимое капсулы, смешанное с банановым пюре, не следует хранить в холодильнике.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к целекоксибу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- Известная повышенная чувствительность к сульфонидам;
- Полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), включая другие ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) (в том числе в анамнезе);

- Период после проведения операции аортокоронарного шунтирования;
- Активные эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки, или язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения или желудочно-кишечное кровотечение;
- Воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) в фазе обострения;
- Хроническая сердечная недостаточность (II–IV функциональный класс по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации [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 (клиренс креатинина [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

Влияние на сердечно-сосудистую систему

Целекоксиб может увеличивать риск серьезных осложнений со стороны ССС, таких как тромбообразование, инфаркт миокарда и инсульт, которые могут привести к летальному исходу. Для всех НПВП характерен риск возникновения осложнений со стороны ССС. 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 (ССЗ) или факторы риска возникновения ССЗ, по-видимому, такое же, как у пациентов, у которых нет ССЗ и факторов риска их возникновения. Однако абсолютная частота возникновения ССЗ у пациентов, о которых известно, что у них имеется ССЗ или факторы риска возникновения ССЗ, может быть выше из-за того, что она у них была выше в исходном состоянии. Чтобы снизить риск возникновения этих реакций, у пациентов принимающих препарат Целебрекс, его следует применять в минимальных эффективных дозах и минимально возможным коротким курсом. Лечащий врач и пациент должны иметь в виду возможность возникновения таких

осложнений даже при отсутствии ранее известных симптомов нарушения функции ССС.

Пациенты должны быть проинформированы о признаках и симптомах негативного воздействия на ССС и о мерах, которые следует предпринять в случае их возникновения (см. раздел 5.1).

Согласно результатам 2 крупных, контролируемых, клинических исследований применения НПВП (селективных ингибиторов ЦОГ-2) для лечения болевого синдрома у пациентов после операции аорто-коронарного шунтирования в первые 10-14 дней возможно повышение частоты инфарктов миокарда и нарушений мозгового кровообращения (см. раздел 4.3).

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 ССС. 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 (см. раздел 5.1).

Влияние на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ)

У пациентов, принимавших целекоксиб, наблюдались случаи перфорации, изъязвления и кровотечения из ЖКТ. Риск развития этих осложнений при лечении НПВП наиболее высок у пожилых людей, пациентов с ССЗ, и пациентов с такими заболеваниями ЖКТ как язва, кровотечение, воспалительные процессы в стадии обострения и в анамнезе. Другими факторами риска развития кровотечения из ЖКТ является одновременное применение с пероральными глюкокортикостероидами, антикоагулянтами, и антиагрегантами (ацетилсалициловая кислота), длительный период терапии НПВП, курение, употребление алкоголя. Большинство спонтанных сообщений о серьезных побочных эффектах на ЖКТ 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, аписабан, дабигатран и ривароксабан). Сообщалось о серьезных (некоторые из них были фатальными) кровотечениях у пациентов, которые получали сопутствующее лечение

варфарином или аналогичными средствами. Поскольку сообщалось об увеличении протромбинового времени (международного протромбинового времени [МНО]), то после начала лечения препаратом Целебрекс или изменения его дозы, у пациентов, одновременно получающих терапию пероральными антикоагулянтами, должна контролироваться антикоагулянтная активность и/или МНО (см. раздел 4.5).

Задержка жидкости и отеки

Как и при применении других лекарственных средств, тормозящих синтез простагландинов, у ряда пациентов, принимающих препарат Целебрекс, 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. Целекоксиб следует с осторожностью назначать пациентам с нарушенной сердечной функцией, ранее существовавшими отеками или другими состояниями, предрасполагающими к задержке жидкости или усугубляемыми ею, в том числе пациентам, принимающим диуретики или иным образом подверженным риску гиповолемии.

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 Целебрекс следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции почек, сердечной недостаточностью, нарушением функции печени и у пожилых пациентов. Функция почек у таких пациентов должна тщательно контролироваться (см. раздел 4.2).

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

Тяжелая почечная недостаточность

При назначении целекоксиба пациентам с прогрессирующей почечной недостаточностью, следует тщательно контролировать функцию почек (см. раздел 4.2).

Влияние на функцию печени

Препарат Целебрекс не следует применять у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени тяжести (класс С по классификации Чайлд-Пью). Препарат Целебрекс 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 на фоне приема целекоксиба 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).

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

Анафилактические реакции

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

Серьезные реакции со стороны кожных покровов

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

Терапия глюкокортикостероидами

Препарат Целебрекс 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).

Препарат Целебрекс, учитывая жаропонижающее действие, может снизить диагностическую значимость такого симптома, как лихорадка, и повлиять на диагностику инфекции. Следует избегать одновременного применения целекоксиба и НПВП, не содержащих аспирин.

Вспомогательные вещества

Лекарственный препарат Целебрекс содержит лактозу (в виде лактозы моногидрата).

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, общим дефицитом лактазы лопарей или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции не следует принимать данный лекарственный препарат.

В препарате Целебрекс дозировками 400 мг и 200 мг содержится менее 1 ммоль (23 мг) натрия на капсулу. Пациентам, придерживающимся низконатриевой диеты, можно сообщить, что этот препарат практически не содержит натрия.

Также этот лекарственный препарат в незначительных количествах содержит этанол и пропиленгликоль в составе чернил.

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

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

В клинических исследованиях фармакокинетики и исследованиях *in vitro* было показано, что целекоксиб хотя и не является субстратом изофермента CYP2D6, но ингибирует его активность. Поэтому существует вероятность лекарственного взаимодействия *in vivo* с препаратами, метаболизм которых связан с изоферментом CYP2D6.

Варфарин и другие антикоагулянты

При одновременном приеме возможно увеличение протромбинового времени (см. раздел 4.4).

Флуконазол, кетоконазол

При одновременном применении 200 мг флуконазола один раз в сутки отмечается увеличение концентрации целекоксиба в плазме крови в 2 раза. Такой эффект связан с угнетением метаболизма целекоксиба флуконазолом через изофермент CYP2C9.

Пациентам, принимающим флуконазол (ингибитор изофермента CYP2C9), следует снизить рекомендованную дозу цефекоксиба вдвое (см. раздел 4.2). Кетоконазол (ингибитор изофермента CYP3A4) не оказывает клинически значимого эффекта на метаболизм цефекоксиба.

Декстрометорфан и метопролол

Было установлено, что при одновременном применении 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. В связи с этим в период начала терапии цефекоксибом следует снизить дозу препаратов, являющихся субстратами изофермента CYP2D6, а после окончания лечения цефекоксибом дозу этих препаратов следует увеличить (см. раздел 4.4).

Метотрексат

Не отмечалось фармакокинетических клинически значимых взаимодействий между цефекоксибом 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 цефекоксиба совместно с ингибиторами АПФ и/или блокаторами ангиотензиновых рецепторов, диуретиками и бета-адреноблокаторами.

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

Результаты исследования лизиноприла

В 28-дневном исследовании пациентов с артериальной гипертензией 1 и 2 степени,

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

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

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

Аспирин

Целекоксиб не влияет на антиагрегантное действие ацетилсалициловой кислоты, принимаемой в низких дозах (см. раздел 4.4). Целекоксиб обладает слабым действием на функцию тромбоцитов, поэтому его нельзя рассматривать как замену ацетилсалициловой кислоты, применяемой для профилактики ССЗ.

Другие препараты

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

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 ССС, следует с осторожностью принимать его одновременно с дигоксином. В этом случае рекомендуется тщательно контролировать побочные реакции.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Применение препарата Целебрекс противопоказано во время беременности. Отсутствуют достаточные данные по применению целекоксиба у беременных женщин. Исследования на животных выявили репродуктивную токсичность (см. раздел 5.3). Потенциальный риск применения препарата Целебрекс во время беременности не установлен, но не может быть исключен.

Целекоксиб, как и другие препараты, относящиеся к группе ингибиторов синтеза простагландинов, при приеме во время беременности может вызывать слабость сокращений матки и преждевременное закрытие артериального протока.

Ингибирование синтеза простагландинов может отрицательно сказаться на беременности. Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о повышенном риске самопроизвольного прерывания беременности после применения ингибиторов синтеза простагландинов на ранних сроках беременности. Было показано, что у животных введение ингибиторов синтеза простагландинов приводит к увеличению частоты прерывания беременности до и после имплантации.

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.

Лактация

Прием препарата Целебрекс противопоказан в период грудного вскармливания в связи с возможным развитием нежелательных реакций у вскармливаемого ребенка.

Исследования на крысах показали, что целекоксиб проникает в грудное молоко в концентрациях, сопоставимых с концентрациями в плазме. При назначении целекоксиба кормящим женщинам, было показано, что препарат проникает в грудное молоко в очень низких концентрациях.

Фертильность

Исходя из механизма действия, применение НПВП, в том числе и целекоксиба, может отсрочить или предотвратить разрыв фолликулов в яичниках, что может быть причиной обратимого бесплодия у некоторых женщин. У женщин, испытывающих трудности с зачатием или проходящих обследования на бесплодие, следует рассмотреть возможность отмены 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. Однако, основываясь на фармакодинамических свойствах и общем профиле безопасности, представляется маловероятным, что препарат Целебрекс оказывает такое влияние.

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

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице 1 представлены нежелательные реакции по системно-органным классам (СОК) и частоте. Внутри каждой частотной группы нежелательные реакции располагаются в порядке убывания выраженности. Частота развития определяется как: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$) и редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). В рамках каждой группы, выделенной по частоте, нежелательные явления представлены в порядке уменьшения серьезности.

Таблица 1. Нежелательные реакции по СОК и частоте возникновения

Системно-органый класс	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечасто (от $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)	Редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)	Очень редко ($< 1/10\ 000$)	Частота неизвестна
Нарушения со стороны сердца		Периферическая отеки, повышение артериального	«Приливы», ощущение сердцебиения	Проявление хронической сердечной недостаточности		

Системно-органный класс	Очень часто (≥ 1/10)	Часто (от ≥ 1/100 до <1/10)	Нечасто (от ≥ 1/1 000 до <1/100)	Редко (от ≥ 1/10 000 до <1/1 000)	Очень редко (<1/10 000)	Частота неизвестна
		давления, включая утяжеление течения артериальной гипертензии		, аритмия, тахикардия, ишемический инсульт и инфаркт миокарда		
Желудочно-кишечные нарушения		Абдоминальная боль, диарея, диспепсия, метеоризм, рвота	Заболевания зубов (постэкстракционный луночковый альвеолит)	Язва желудка и двенадцатиперстной кишки, изъязвление пищевода	Перфорация кишечника, панкреатит	
Нарушения со стороны нервной системы		Головокружение, бессонница	Беспокойство, повышение мышечного тонуса, сонливость	Спутанность сознания (психоз)		
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		Инфекция мочевых путей				
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Бронхит, кашель, синусит, инфекции верхних дыхательных путей	Фарингит, ринит			
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Кожный зуд (в том числе генерализованный), кожная сыпь	Крапивница, экхимозы	Алопеция		
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			Анемия	Тромбоцитопения		
Нарушения со стороны иммунной системы				Ангионевротический отек	Буллезные высыпания (буллезный дерматит)	
Нарушения со стороны			Шум в ушах			

Системно-органный класс	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто (от $\geq 1/100$ до $<1/10$)	Нечасто (от $\geq 1/1\ 000$ до $<1/100$)	Редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $<1/1\ 000$)	Очень редко ($<1/10\ 000$)	Частота неизвестна
органа слуха и лабиринта						
Нарушения со стороны органа зрения			Нечеткость зрительного восприятия			
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей			Повышение активности «печеночных» ферментов (в том числе аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы)			
Общие нарушения и реакции в месте введения			Гиперчувствительность, гриппоподобный синдром, случайные травмы, отек лица			

В долгосрочных исследованиях по профилактике полипов продолжительностью до 3 лет при приеме суточной дозы целекоксиба от 400 мг до 800 мг были выявлены следующие дополнительные побочные лекарственные реакции, приведенные в таблице 2, частота которых была выше, чем у плацебо (см. раздел 5.1 Фармакодинамические свойства, безопасность для сердечно-сосудистой системы – Долгосрочные исследования с участием пациентов со спорадическими аденоматозными полипами).

В таблице 2 представлены нежелательные реакции по СОК и частоте, зарегистрированные в долгосрочных исследованиях по профилактике полипов. Внутри каждой частотной группы нежелательные реакции располагаются в порядке убывания выраженности. Частота развития определяется как: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$) и редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). В рамках каждой группы, выделенной по частоте, нежелательные явления представлены в порядке уменьшения серьезности.

Таблица 2. Нежелательные реакции, зарегистрированные в исследованиях по профилактике полипов продолжительностью до 3 лет и при приеме суточных доз от 400 мг до 800 мг

Системно-органный класс	Очень часто (≥ 1/10)	Часто (от ≥ 1/100 до <1/10)	Нечасто (от ≥ 1/1 000 до <1/100)	Редко (от ≥ 1/10 000 до <1/1 000)	Очень редко (<1/10 000)	Частота неизвестна
Инфекции и инвазии		Инфекции уха, грибковая инфекция**	Хеликобактерная инфекция, опоясывающий герпес, рожа, раневая инфекция, гингивит, лабиринтит, бактериальная инфекция			
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)			Липома			
Психические нарушения			Расстройства сна			
Нарушения со стороны нервной системы			Инфаркт головного мозга			
Нарушения со стороны органа зрения			Кровоизлияние в конъюнктиву, плавающие помутнения стекловидного тела			
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта			Тугоухость			
Нарушения со стороны сердца		Инфаркт миокарда, стенокардия	Нестабильная стенокардия, недостаточность аортального клапана, атеросклероз коронарных артерий, синусовая			

Системно-органый класс	Очень часто (≥ 1/10)	Часто (от ≥ 1/100 до <1/10)	Нечасто (от ≥ 1/1 000 до <1/100)	Редко (от ≥ 1/10 000 до <1/1 000)	Очень редко (<1/10 000)	Частота неизвестна
			брадикардия, гипертрофия желудочка			
Нарушения со стороны сосудов	Артериальная гипертензия*		Тромбоз глубоких вен, гематома			
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Одышка	Дисфония			
Желудочно-кишечные нарушения	Диарея*	Рвота*, дисфагия, синдром раздраженного кишечника, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, тошнота, дивертикул	Геморроидальные кровотечения, частые дефекации, изъязвления во рту, стоматит			
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		Повышение активности печеночных ферментов (включая повышение активности аланинаминотрансферазы и аспаратамино трансферазы)*				
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей			Аллергический дерматит			
Нарушения со стороны мышечной,		Мышечные спазмы	Синовиальная киста			

Системно-органный класс	Очень часто (≥ 1/10)	Часто (от ≥ 1/100 до <1/10)	Нечасто (от ≥ 1/1 000 до <1/100)	Редко (от ≥ 1/10 000 до <1/1 000)	Очень редко (<1/10 000)	Частота неизвестна
скелетной и соединительной ткани						
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		Мочекаменная болезнь (нефролитиаз)	Никтурия			
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез		Вагинальные кровотечения, простатит, доброкачественная гиперплазия предстательной железы	Киста яичника, симптомы менопаузы, болезненность молочных желез, дисменорея			
Общие нарушения и реакции в месте введения			Отек			
Лабораторные и инструментальные данные		Увеличение концентрации креатинина в крови, Увеличение концентрации простатоспецифического антигена, набор веса	Увеличение концентрации калия в крови, увеличение концентрации натрия в крови, снижение концентрации тестостерона в крови, снижение гематокрита, увеличение концентрации гемоглобина в крови			
Травмы, интоксикации и осложнения процедур			Перелом стопы, перелом нижней конечности, перелом, эпикондилит, разрыв сухожилия			

*Артериальная гипертензия, рвота, диарея и повышение активности печеночных ферментов включены в таблицу 2, поскольку данные нежелательные реакции чаще регистрировались в исследованиях продолжительностью 3 года по сравнению с

нежелательными реакциями из таблицы 1, которая демонстрирует спектр нежелательных реакций из исследований, продолжительность которых составляла 12 недель.

****Грибковые инфекции в основном не относились к системным.**

Дети

В основном нежелательные реакции, зарегистрированные в ключевом исследовании на детях, были аналогичны тем, что наблюдались у взрослых пациентов с артритом (см. таблица 1). Ряд нежелательных реакций, не перечисленных в таблице 1, были классифицированы исследователями как возможно связанные с лечением целекоксибом: головная боль (11,3%, очень часто), обострение гематурии (сообщалось об обострении гематурии, 0,6%, редко) и астма [1 пациент с установленным диагнозом «астма» при включении в исследование] (0,6%, не характерно). В течение 12-недельного двойного слепого исследования не было отмечено негативного влияния целекоксиба в дозах 3 мг/кг и 6 мг/кг два раза в день на рост и развитие детей по сравнению с напроксеном.

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 ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$) и редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна - невозможно оценить частоту на основании имеющихся данных.

Таблица 3. Нежелательные реакции по СОК и частоте возникновения, выявленные в постмаркетинговых наблюдениях

Системно-органный класс	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечасто (от $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)	Редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)	Очень редко ($< 1/10\ 000$)	Частота неизвестна
Нарушения со стороны иммунной системы					Анафилактические реакции	
Нарушения со стороны нервной системы				Галлюцинации	Кровоизлияния в головной мозг, асептический менингит, потеря вкусовых ощущений, потеря обоняния	
Нарушения со стороны органа зрения			Конъюнктивит			
Нарушения со стороны сосудов					Васкулит	

Системно-органный класс	Очень часто (≥ 1/10)	Часто (от ≥ 1/100 до <1/10)	Нечасто (от ≥ 1/1 000 до <1/100)	Редко (от ≥ 1/10 000 до <1/1 000)	Очень редко (<1/10 000)	Частота неизвестна
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения				Тромбоз легочной артерии, пневмонит		
Желудочно-кишечные нарушения				Желудочно-кишечные кровотечения		
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей				Гепатит	Печеночная недостаточность, фульминантный гепатит, некроз печени (см. раздел 4.4, подраздел «Влияние на функцию печени»), холестаза, холестатический гепатит, желтуха.	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей				Реакции фоточувствительности	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				Острая почечная недостаточность (см. раздел 4.4, подраздел «Влияние на функцию почек»), гипонатриемия	Тубулоинтерстициальный нефрит, нефротический синдром, болезнь минимальных изменений	
Нарушения со стороны репродукции				Нарушение менструального цикла		Снижение фертильности у

Системно-органный класс	Очень часто (≥ 1/10)	Часто (от ≥ 1/100 до <1/10)	Нечасто (от ≥ 1/1 000 до <1/100)	Редко (от ≥ 1/10 000 до <1/1 000)	Очень редко (<1/10 000)	Частота неизвестна
вной системы и молочных желез						женщин (см. раздел 4.6) [†]
Общие нарушения и реакции в месте введения			Боль в грудной клетке			

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Телефон: +7 800 550-99-03

Эл. почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

Клинический опыт передозировки ограничен. У здоровых добровольцев 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

Целекоксиб обладает противовоспалительным, обезболивающим и жаропонижающим действием, блокируя образование воспалительных простагландинов (P_g) в основном за счет ингибирования 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.

Фармакодинамические эффекты

Влияние на функцию почек

Целекоксиб снижает выведение с почками P_gE₂ и 6-кето-P_gF₁ (метаболита простаглицлина), но не влияет на сывороточный тромбоксан V₂ и выведение с почками 11-дегидро-тромбоксана V₂, 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.

Клиническая эффективность и безопасность

Остеоартрит

Применение целекоксиба было ассоциировано со значительным уменьшением боли в суставах по сравнению с плацебо. Эффективность целекоксиба в отношении купирования

симптомов ОА коленного и тазобедренного суставов в течение 12 недель оценивалась в плацебо-контролируемых исследованиях и в исследованиях с активным контролем с участием 4200 пациентов. У пациентов с ОА лечение целекоксибом в дозе 100 мг два раза в день или 200 мг один раз в день приводило к улучшению состояния суставов по суммарному показателю индекса WOMAC (Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index), с помощью которого оценивается динамика болевой симптоматики и нарушения подвижности в суставах при ОА. В трех 12-недельных исследованиях целекоксиб в дозах 100 мг два раза в день или 200 мг два раза в день в течение 24–48 часов после начала приема препарата продемонстрировал достоверное снижение боли, возникающей на фоне обострения ОА. Было показано, что при приеме целекоксиба в дозах 100 мг два раза в день или 200 мг два раза в день эффективность целекоксиба аналогична эффективности напроксена в дозе 500 мг два раза в день. Прием целекоксиба в дозировке 200 мг два раза в день не давал дополнительного эффекта, по сравнению с тем, что наблюдался при приеме 100 мг два раза в день. Было продемонстрировано, что общая суточная доза в 200 мг одинаково эффективна как в случае приема препарата в дозе 100 мг два раза в день или 200 мг один раз в день.

Ревматоидный артрит

Применение целекоксиба приводило к значительному снижению болезненности и припухлости суставов по сравнению с плацебо. Эффективность целекоксиба в отношении купирования симптомов РА в течение 24 недель оценивалась в плацебо-контролируемых исследованиях и в исследованиях с активным контролем с участием 2100 пациентов. Результаты данных исследований продемонстрировали, что у пациентов с РА целекоксиб эффективнее плацебо в отношении достижения ответа по индексу ACR20 (American College of Rheumatology 20% improvement criteria), представляющего собой совокупность клинических, лабораторных и функциональных показателей при РА. Целекоксиб в дозе 100 мг два раза в день и 200 мг два раза в день демонстрировал сопоставимую эффективность, сравнимую с эффективностью напроксена в дозе 500 мг два раза в день. У некоторых пациентов прием препарата в дозе 200 мг два раза в день оказался более эффективным. Прием препарата в дозе 400 мг два раза в день не давал дополнительного эффекта, превышающего тот, который наблюдался при приеме от 100 до 200 мг два раза в день.

Анкилозирующий спондилоартрит

Эффективность целекоксиба в отношении купирования симптомов АС в течение 6 и 12 недель оценивалась в плацебо-контролируемых исследованиях и в исследованиях с активным контролем (напроксен или кетопрофен). В данных исследованиях было

продемонстрировано, что эффективность целекоксиба, применяемого в дозах 100 мг два раза в день, 200 мг один раз в день и 400 мг один раз в день, статистически значимо превосходит эффективность плацебо по трем основным показателям эффективности, включающим себя оценку общей интенсивности боли (по Визуально-аналоговой шкале), общей активности заболевания (по Визуально-аналоговой шкале) и функциональных нарушений (по индексу BASFI [Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index]). В 12-недельном исследовании не было показано различий в эффективности между дозами 200 мг и 400 мг по сравнению с исходными показателями, однако, ответ на терапию в группе пациентов, получающих целекоксиб в дозе 400 мг, регистрировался чаще по сравнению с пациентами, получающими 200 мг препарата (53% versus [vs] 44%, соответственно). Оценка ответа производилась по критериям ASAS 20 (Assessment of Spondylo Arthritis international Society), согласно которым ответ определялся как улучшение не менее, чем на 20% и абсолютное улучшение не менее, чем на 10 мм по шкале от 0 до 100 мм, по крайней мере, по трем из четырех параметров: общее состояние пациента, боль, функциональный индекс при анкилозирующем спондилите, воспаление по сравнению с исходным уровнем. Кроме того, результаты исследования показали отсутствие изменений при оценке по прошествии 6 недель.

Болевой синдром, первичная дисменорея

В моделях анестезии после операций на полости рта, ортопедических операций и первичной дисменореи было показано, что целекоксиб облегчает боль, которая пациентами оценивалась как умеренная или тяжелая. Однократный прием дозы целекоксиба обеспечивал облегчение боли в течение 60 минут (см. раздел 4.2).

Сердечно-сосудистая безопасность по данным долгосрочных исследований с участием пациентов со спорадическими аденоматозными полипами

Безопасность применения целекоксиба в отношении ССС оценивалась в двух рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых трехлетних исследованиях с участием пациентов со спорадическими аденоматозными полипами: исследование APC (профилактика аденомы целекоксибом) и PreSAP (профилактика спонтанных аденоматозных полипов). В клиническом исследовании APC наблюдалось дозозависимое увеличение риска наступления события комбинированной конечной точки (смерть от ССЗ, инфаркта миокарда или инсульта) [подтвержденные данные] в группе пациентов, принимавших целекоксиб, по сравнению с группой плацебо в течение 3 лет лечения. В клиническом исследовании PreSAP не было продемонстрировано статистически значимого увеличения риска наступления событий для данной комбинированной конечной точки.

В клиническом исследовании APC соотношение рисков для комбинированной конечной

точки смерти от ССЗ, инфаркта миокарда или инсульта (по подтвержденным данным) составило 3,4 (95% доверительный интервал [ДИ] 1,4-8,5) при приеме целекоксиба в дозе 400 мг два раза в сутки и 2,8 (95% ДИ 1,1-7,2) при приеме целекоксиба в дозе 200 мг два раза в сутки по сравнению с плацебо. Суммарный коэффициент риска для этой комбинированной конечной точки в течение 3 лет составил 3,0% (20/671) в группе лечения целекоксибом в дозе 400 мг два раза в сутки и 2,5% (17/685) при применении целекоксиба в дозе 200 мг два раза в сутки, по сравнению с 0,9% (6/679) в группе плацебо. Более высокая частота регистрации наступления событий комбинированной конечной точки в группах активного лечения по сравнению с плацебо было ассоциировано, главным образом, с инфарктом миокарда.

В исследовании PreSAP отношение рисков (ОР) для данной комбинированной конечной точки составило 1,2 (95% ДИ 0,6-2,4) при приеме целекоксиба в дозе 400 мг один раз в сутки по сравнению с плацебо. Суммарный коэффициент риска для этой комбинированной конечной точки в течение 3 лет составил 2,3% (21/933) в группе активного лечения по сравнению с 1,9% (12/628) в группе плацебо.

Мета-анализ исследований гастроинтестинальной безопасности у пациентов с остеоартритом и ревматоидным артритом

Мета-анализ включал в себя 31 рандомизированное контролируемое клиническое исследование с участием 39605 пациентов с ОА (n=25903), РА (n=3232) или пациентов с любым из этих состояний (n=10470), целью которого было сравнение частоты возникновения нежелательных явлений со стороны ЖКТ у пациентов, получавших целекоксиб, плацебо или другой НПВП (напроксен, диклофенак и ибупрофен). Частота регистрации активных язвенных дефектов и язвенных кровотечений при приеме целекоксиба в общей суточной дозе от 200 мг до 400 мг составила 0,2% по сравнению с 0,6% при приеме других НПВП (ОР=0,35; 95% ДИ 0,22–0,56).

Долгосрочное исследование безопасности целекоксиба в комбинации с аспирином у пациентов с артритом (CLASS)

В проспективном долгосрочном исследовании результатов безопасности пациенты с ОА (n=5800) и РА (n=2200) получали целекоксиб в дозе 400 мг два раза в день (в 4 раза и в 2 раза больше рекомендуемых доз при ОА и РА, соответственно), ибупрофен по 800 мг три раза в день или диклофенак по 75 мг два раза в день (обычные терапевтические дозы). Медиана продолжительности приема целекоксиба (n=3987) и диклофенака (n=1996) составила 9 месяцев, в то время как для ибупрофена (n=1985) - 6 месяцев. Оценка за 9 месяцев производилась по методике Каплана-Мейера. Первичной конечной точкой исследования была выбрана частота возникновения осложнений язвенных дефектов

(желудочно-кишечное кровотечение, перфорация или непроходимость). Пациентам было разрешено одновременно принимать низкие дозы (≤ 325 мг/сут) аспирина для профилактики ССЗ (подгруппы по приему аспирина: целекоксиб, $n=882$; диклофенак, $n=445$; ибупрофен, $n=412$). Различия в частоте возникновения осложнений язвенных дефектов между целекоксибом и комбинированной группой ибупрофена и диклофенака не были статистически значимыми. У пациентов, получавших целекоксиб и сопутствующую терапию аспирином в низких дозах, частота осложнений язв была в 4 раза выше (1,12) по сравнению с теми, кто не получал аспирин (0,32) (см. раздел 4.4).

Мета-анализ исследований безопасности ССС при долгосрочном применении целекоксиба
Проведенный мета-анализ включал в себя 39 завершенных клинических исследований целекоксиба продолжительностью до 65 недель с участием 41077 пациентов: 23030 (56,1%) пациентов получали целекоксиб в общей суточной дозе от 200 мг до 800 мг, 13 990 (34,1%) пациентов получали неселективные НПВП и 4057 (9,9%) пациентов получали плацебо.

По результатам анализа установленная частота событий для комбинированной конечной точки (смерть от ССЗ, нефатальный инфаркта миокарда, нефатальный инсульт) была сходной между группой целекоксибом ($n=19773$; 0,96 событий/100 пациенто-лет) и группой пациентов, получавших неселективные НПВП [$n = 13990$; 1,12 событий/100 пациенто-лет] (OR = 0,90, 95% ДИ 0,60 - 1,33). Установлено, что применение аспирина (≤ 325 мг) не оказывало влияния на безопасность терапии. В группе целекоксиба по сравнению с группой контроля частота подтвержденных случаев нефатального инфаркта миокарда имела тенденцию к росту (OR = 1,76, 95% ДИ 0,93–3,35), однако частота случаев нефатального инсульта была ниже (OR = 0,51, 95% ДИ 0,23–1,10), а смертность от ССЗ была сопоставимой (OR = 0,57, 95% ДИ 0,28 - 1,14) в обеих группах.

Установленная частота событий для комбинированной конечной точки составила 1,42 на 100 пациенто-лет при лечении целекоксибом ($n = 7462$) и 1,20 на 100 пациенто-лет при лечении плацебо ($n= 4057$) (OR = 1,11, 95% ДИ 0,47–2,67). Установлено, что применение аспирина (≤ 325 мг) не оказывало влияния на безопасность терапии. Частота возникновения нефатального инфаркта миокарда имела тенденцию к росту (OR = 1,56, 95% ДИ 0,21–11,90), как и частота смерти от ССЗ (OR = 1,26, 95% ДИ 0,33–4,77), а частота нефатального инсульта была сопоставимой (OR = 0,80, 95% ДИ 0,19–3,31) в обеих группах.

Общая летальность

В модифицированной популяции ИТТ (Intention-to-treat, группа "все рандомизированные пациенты, получившие не менее одной дозы исследуемого препарата") применение целекоксиба, напроксена и ибупрофена был ассоциированы с 53 (0,7%), 79 (1,0%), и 73 (0,9%) смертельными случаями, соответственно. Значительные различия наблюдались

при попарных сравнениях между целекоксибом и напроксеном ОР 0,65 (0,46, 0,92) или целекоксибом и ибупрофеном ОР 0,68 (0,48, 0,97). В популяции ИТТ целекоксиб, напроксен и ибупрофен были ассоциированы с 132 (1,6%), 163 (2,0%) и 142 (1,8%) смертельными случаями, соответственно. При попарном сравнении методов лечения существенных различий обнаружено не было.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Фармакокинетика целекоксиба была оценена примерно у 1500 человек. При приеме натошак 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.

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 неизменном 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.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Почечная недостаточность

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 КК и клиренсом целекоксиба). Предполагается, что наличие тяжелой степени почечной недостаточности не влияет на клиренс целекоксиба, поскольку основной путь его выведения - превращение в печени в неактивные метаболиты.

Печеночная недостаточность

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.

Лица пожилого возраста

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.

Влияние приема пищи

Прием с пищей (пища с высоким содержанием жира) задерживает всасывание целекоксиба, что приводит к увеличению показателя времени достижения максимальной концентрации (T_{max}) примерно на 4 часа и увеличивает биодоступность примерно на 20% (см. раздел 4.2). Установлено, что как при приеме целекоксиба в виде неповрежденной капсулы, так и при смешивании содержимого капсулы с яблочным пюре у здоровых взрослых добровольцев AUC целекоксиба не изменяется. Не наблюдалось существенных изменений в C_{max} , T_{max} или

периоде полувыведения ($T_{1/2}$) препарата после приема содержимого капсулы с яблочным пюре.

5.3. Данные доклинической безопасности

Доклинические исследования мутагенности, канцерогенности и токсического действия с многократным введением препарата не выявили специфических рисков для человека.

Применение целекоксиба у кроликов, получавших препарат в дозе ≥ 150 мг/кг/сут (приблизительно соответствует двукратному воздействию на человека дозы 200 мг два раза в день, измеренной по AUC_{0-24}) на протяжении всего органогенеза в редких случаях приводило к увеличению частоты развития дефектов межжелудочковой перегородки, а также формированию эмбриональных нарушений в виде сращивания ребер, грудины и деформация грудных костей. На фоне применения целекоксиба у крыс на протяжении всего органогенеза перорально в дозе ≥ 30 мг/кг/сут (приблизительно соответствует шестикратному воздействию на человека дозы 200 мг два раза в день, измеренной по AUC_{0-24}) наблюдалось дозозависимое увеличение числа случаев развития диафрагмальных грыж. У крыс воздействие целекоксиба на ранних стадиях эмбрионального развития приводило к предимплантационным и постимплантационным потерям и снижению выживаемости эмбриона/плода.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат

Натрия лаурилсульфат

Повидон К30

Кроскармеллоза натрия

Магния стеарат.

Оболочка капсулы:

Титана диоксид

Желатин.

Чернила (капсулы 400 мг):

Чернила зеленые (SB-4027).

Чернила (капсулы 200 мг):

Чернила желтые (SB-3002).

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре от 15 до 30 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Капсулы 400 мг

По 10 капсул в блистере из ПВХ / алюминиевой фольги.

По 1, 3 или 10 блистеров с инструкцией по применению (листочком-вкладышем) в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

Комбинированная упаковка (400 мг + 200 мг)

1 капсула 400 мг и 1 капсула 200 мг в блистере из ПВХ/алюминиевой фольги;

1 капсула 400 мг и 5 капсул 200 мг в блистере из ПВХ/алюминиевой фольги;

1 капсула 400 мг и 9 капсул 200 мг в блистере из ПВХ/алюминиевой фольги;

1 капсула 400 мг и 13 капсул 200 мг в блистере из ПВХ/алюминиевой фольги.

По 1 блистеру с инструкцией по применению (листочком-вкладышем) в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

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.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Соединенные Штаты Америки

Виатрис Специалти ЭлЭлСи

Коллинз Ферри Роуд, 3711, Моргантаун, Западная Вирджиния 26505, США

+1 724-514-1800

info@viatris.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Виатрис»

125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 72, к. 4, 2-й этаж, пом. 9, ком. 1

Телефон: +7 495 130 05 50

Факс: +7 495 130 05 51

Электронная почта: ru.info@viatris.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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