

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО
ПРЕПАРАТА

ЦЕЛЕБРЕКС®

РЕГИСТРАЦИОННЫЕ НОМЕРА: ЛП-002118, П N015986/01

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Целебрекс®

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: целекоксиб

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: капсулы

СОСТАВ (на 1 капсулу):

Действующее вещество: целекоксиб - 100,0 мг/200,0 мг/400,0 мг.

Вспомогательные вещества:

Капсулы 100 мг и 200 мг

лактозы моногидрат 149,7 мг/49,8 мг, натрия лаурилсульфат 8,1 мг/8,1 мг, повидон К30 6,8 мг/6,7 мг, кроскармеллоза натрия 2,7 мг/2,7 мг, магния стеарат 2,7 мг/2,7 мг; оболочка: титана диоксид около 1,774 мг, желатин около 50,57 мг. Чернила для капсул 100 мг (чернила голубые SB-6018) содержат: шеллак 22-27 %, этанол 33-38 %, изопропанол 0,5-4 %, бутанол 4-8 %, пропиленгликоль 3-6 %, аммиак водный 1-2 %, лак алюминиевый голубой FD&C Blue #2 (E132) 24-28 %. Чернила для капсул 200 мг (чернила желтые SB-3002) содержат: шеллак 22-27 %, этанол 33-38 %, изопропанол 3-7 %, бутанол 4-9 %, пропиленгликоль 3-6 %, аммиак водный 1-2 %, краситель железа оксид желтый (E172) 18-22 %.

Капсулы 400 мг

лактозы моногидрат 99,6 мг, натрия лаурилсульфат 16,2 мг, повидон К30 13,4 мг, кроскармеллоза натрия 5,4 мг, магния стеарат 5,4 мг; оболочка: титана диоксид 2,79 мг, желатин 79,69 мг. Чернила (чернила зеленые SB-4027) содержат: шеллак 22-28 %, этанол 35-41 %, изопропанол 1-6 %, бутанол 4-9 %, пропиленгликоль 0,5-4,5 %, аммиак водный 0,5-3 %, краситель железа оксид желтый (E172) 13-17 %, лак алюминиевый голубой на основе индигокармина 4-9 %.

ОПИСАНИЕ:

Капсула 100 мг: Твердая желатиновая капсула (содержащая гранулят белого или почти белого цвета). На белом непрозрачном корпусе капсулы нанесена голубая полоса с маркировкой белым «100», на белой непрозрачной крышечке капсулы нанесена голубая полоса с маркировкой белым «7767». Каждая голубая полоса не до конца опоясывает капсулу.

Капсула 200 мг: 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.

Капсула 400 мг: 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.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП).

Код АТХ: M01AH01

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Целекоксиб обладает противовоспалительным, обезболивающим и жаропонижающим действием, блокируя образование воспалительных простагландинов (Pg) в основном за счет ингибирования циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2). Индукция ЦОГ-2 происходит в ответ на воспаление и приводит к синтезу и накоплению простагландинов, в особенности простагландина E₂, при этом происходит усиление проявлений воспаления (отек и боль). В терапевтических дозах у человека целекоксиб значительно не ингибирует циклооксигеназу-1 (ЦОГ-1) и не оказывает влияния на простагландины, синтезируемые в результате активации ЦОГ-1, а также не оказывает влияния на нормальные физиологические процессы, связанные с ЦОГ-1 и протекающие в тканях, и прежде всего в тканях желудка, кишечника и тромбоцитах.

Влияние на функцию почек

Целекоксиб снижает выведение с почками PgE₂ и 6-кето-PgF₁ (метаболита

простациклина), но не влияет на сывороточный тромбоксан В₂ и выведение с почками 11-дегидро-тромбоксана В₂, 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.

Фармакокинетика

Всасывание

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

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.

Метаболизм

Целекоксиб метаболизируется в печени путем гидроксилирования, окисления и частично глюкуронирования. Метаболизм в основном протекает с участием цитохрома P450 CYP2C9 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). 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.

Выведение

Целекоксиб метаболизируется в печени, выводится через кишечник и почки в виде

метаболизмов (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 цефекоксиба в тканях.

Влияние приема пищи

Прием цефекоксиба вместе с жирной пищей увеличивает время достижения C_{max} примерно на 4 часа и повышает полное всасывание примерно на 20 %.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

У пациентов старше 65 лет отмечается увеличение в 1,5-2 раза средних значений C_{max} , AUC цефекоксиба, 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 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 цефекоксиба примерно на 40 % выше, чем у европейцев. Причины и клиническое значение этого факта не известны.

Нарушение функции печени

Концентрации цефекоксиба 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 цефекоксиба в плазме крови может увеличиваться почти в 2 раза.

Нарушение функции почек

У пожилых пациентов со снижением СКФ > 65 мл/мин/1,73 м², связанным с возрастными изменениями, и у пациентов с СКФ, равной 35-60 мл/мин/1,73 м², фармакокинетика цефекоксиба не изменяется. Не обнаруживается значительной связи между содержанием сывороточного креатинина (или клиренсом креатинина (КК)) и клиренсом цефекоксиба.

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

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

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 повышенная чувствительность к сульфонидам.

Полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других НПВП, включая другие ингибиторы ЦОГ-2 (в том числе в анамнезе).

Период после проведения операции аортокоронарного шунтирования.

Активные эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки, или язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения или желудочно-кишечное кровотечение.

Воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) в фазе обострения.

Хроническая сердечная недостаточность (II – IV функциональный класс по NYHA).

Клинически подтвержденная ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических артерий и цереброваскулярные заболевания в выраженной стадии.

Геморрагический инсульт.

Субарахноидальное кровоизлияние.

Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

Тяжелая печеночная недостаточность (опыт применения отсутствует).

Тяжелая почечная недостаточность (КК менее 30 мл/мин), прогрессирующие заболевания почек, подтвержденная гиперкалиемия (опыт применения отсутствует).

Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Возраст до 18 лет (опыт применения отсутствует).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Целебрекс следует принимать с осторожностью при следующих состояниях: заболевания желудочно-кишечного тракта (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, язвенный колит, болезнь Крона, кровотечения в анамнезе), наличие инфекции *Helicobacter pylori*; совместное применение с антикоагулянтами (варфарин), антиагрегантами (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел), пероральными глюкокортикостероидами (преднизолон), диуретиками, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (циталопрам, флуоксетин, пароксетин, сертралин), дигоксином; задержка жидкости и отеки; нарушения функции печени средней степени тяжести (см. раздел «Особые указания»), заболевания печени в анамнезе, печеночная порфирия; хроническая почечная недостаточность (КК 30-60 мл/мин); значительное снижение объема циркулирующей крови (в том числе после хирургического вмешательства); заболевания сердечно-сосудистой системы, артериальная гипертензия (см. раздел «Особые указания»); цереброваскулярные заболевания; дислипидемия/гиперлипидемия; сахарный диабет; заболевания периферических артерий; одновременное применение с ингибиторами изофермента CYP2C9; у пациентов, которые являются медленными метаболиторами или имеется подозрение на такое состояние; длительное применение НПВП; тяжелые соматические заболевания; пожилые пациенты (в том числе получающие диуретики, ослабленные пациенты с низкой массой тела); курение; туберкулез; алкоголизм.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

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

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

Целекоксиб, относящийся к группе ингибиторов синтеза простагландинов, при приеме во время беременности, особенно в III триместре, может вызывать слабость сокращений матки и преждевременное закрытие артериального протока. Применение ингибиторов синтеза простагландинов на раннем этапе беременности может негативно отразиться на течении беременности.

Применение препарата Целебрекс® 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 препарата Целебрекс® для матери.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

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

Поскольку риск возможных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы может возрасти с увеличением дозы и продолжительности приема препарата Целебрекс®, его следует применять минимально возможным коротким курсом в минимально эффективной дозе препарата. Максимальная рекомендованная суточная доза при длительном приеме - 400 мг.

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

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

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

Лечение болевого синдрома: рекомендованная начальная доза целекоксиба составляет 400 мг, с последующим, при необходимости, приемом дополнительной дозы в 200 мг, в первый день. В последующие дни рекомендованная доза составляет 200 мг 2 раза в сутки, по необходимости.

Лечение первичной дисменореи: рекомендованная начальная доза целекоксиба составляет 400 мг, с последующим, при необходимости, приемом дополнительной дозы в 200 мг, в первый день. В последующие дни рекомендованная доза составляет 200 мг 2 раза в сутки,

по необходимости.

Пожилые пациенты: обычно коррекции дозы не требуется. Однако у пациентов с массой тела ниже 50 кг лечение лучше начинать с минимальной рекомендованной дозы.

Нарушение 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), следует снизить начальную рекомендованную дозу препарата вдвое. Опыта применения препарата у пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности (класс С по классификации Чайлд-Пью) нет (см. разделы «Особые указания», «Противопоказания»).

Нарушение функции почек: у пациентов с легкой и средней почечной недостаточности коррекции дозы не требуется. Опыта применения препарата у пациентов с тяжелой почечной недостаточности нет (см. разделы «Особые указания», «Противопоказания»).

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.

Целебрекс® следует с осторожностью применять у пациентов, являющихся медленными метаболиторами или с подозрением на такое состояние, так как это может привести к накоплению высоких концентраций целекоксиба в плазме крови. У таких пациентов следует снизить начальную рекомендованную дозу препарата вдвое.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Критерии оценки частоты: очень часто $\geq 10\%$; часто - $\geq 1\%$ и $< 10\%$; нечасто - $\geq 0,1\%$ и $< 1\%$; редко - $> 0,01\%$ и $< 0,1\%$, очень редко - $< 0,01\%$.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто - периферические отеки, повышение артериального давления, включая утяжеление течения артериальной гипертензии; нечасто - «приливы», ощущение сердцебиения; редко - проявление хронической сердечной недостаточности, аритмия, тахикардия, ишемический инсульт и инфаркт миокарда.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто - абдоминальная боль, диарея, диспепсия, метеоризм, рвота; нечасто - заболевания зубов (постэкстракционный луночковый альвеолит); редко - язва желудка и двенадцатиперстной кишки, изъязвление пищевода; очень редко - перфорация кишечника, панкреатит.

Со стороны нервной системы: часто - головокружение, бессонница; нечасто -

беспокойство, повышение мышечного тонуса, сонливость; *редко* - спутанность сознания (психоз).

Со стороны почек и мочевыделительной системы: часто - инфекция мочевых путей.

Со стороны дыхательной системы: часто - бронхит, кашель, синусит, инфекции верхних дыхательных путей; *нечасто* - фарингит, ринит.

Со стороны кожных покровов: часто - кожный зуд (в том числе генерализованный), кожная сыпь; *нечасто* - крапивница, экхимозы; *редко* - алопеция.

Со стороны крови: нечасто - анемия, экхимозы; *редко* - тромбоцитопения.

Со стороны иммунной системы: редко - ангионевротический отек; *очень редко* - буллезные высыпания (буллезный дерматит).

Со стороны органов чувств: нечасто - шум в ушах, нечеткость зрительного восприятия.

Со стороны гепатобилиарной системы: нечасто - повышение активности «печеночных» ферментов (в том числе аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы).

Общие: нечасто - гиперчувствительность, гриппоподобный синдром, случайные травмы, отек лица.

Побочные эффекты, выявленные в постмаркетинговых наблюдениях:

Несмотря на то, что эти реакции были выявлены в ходе постмаркетинговых наблюдений, они были распределены по частоте следующим образом: очень часто $\geq 10\%$; часто - $\geq 1\%$ и $< 10\%$; нечасто - $\geq 0,1\%$ и $< 1\%$; редко - $> 0,01\%$ и $< 0,1\%$; очень редко - $< 0,01\%$, частота неизвестна - невозможно оценить частоту на основании имеющихся данных.

Со стороны иммунной системы: очень редко - анафилактические реакции.

Со стороны нервной системы: редко - галлюцинации; *очень редко* - кровоизлияния в головной мозг, асептический менингит, потеря вкусовых ощущений, потеря обоняния.

Со стороны органа зрения: нечасто - конъюнктивит.

Со стороны сосудов: очень редко - васкулит.

Со стороны дыхательной системы: редко - тромбоэмболия легочной артерии, пневмонит.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: редко - желудочно-кишечные кровотечения.

Со стороны гепатобилиарной системы: редко - гепатит; *очень редко* - печеночная недостаточность, фульминантный гепатит, некроз печени (см. раздел «Особые указания», подраздел «Влияние на функцию печени»), холестаза, холестатический гепатит, желтуха.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: редко - реакции фоточувствительности; *очень редко* - синдром Стивенса-Джонсона, многоформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, лекарственная сыпь в сочетании с эозинофилией и системными симптомами (DRESS или синдром гиперчувствительности), острый генерализованный экзантематозный пустулез, эксфолиативный дерматит.

Со стороны почек и мочевыделительной системы: редко - острая почечная недостаточность (см. раздел «Особые указания», подраздел «Влияние на функцию почек»), гипонатриемия; *очень редко* - тубулоинтерстициальный нефрит, нефротический синдром, болезнь минимальных изменений.

Со стороны репродуктивной системы: редко - нарушение менструального цикла; *частота неизвестна*[†] - снижение фертильности у женщин (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

Системные нарушения: нечасто - боль в грудной клетке.

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

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Клинический опыт передозировки ограничен. Без клинически значимых побочных эффектов применялись однократные до 1200 мг и многократные дозы до 1200 мг в 2 приема в сутки. 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.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Одновременное применение целекоксиба с ингибиторами изофермента CYP2C9 может привести к повышению его концентрации в плазме крови. В таких случаях может понадобиться 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 понадобиться 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.

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 цефекоксиба флуконазолом через изофермент CYP2C9. Пациентам, принимающим флуконазол (ингибитор изофермента CYP2C9), следует снизить рекомендованную дозу цефекоксиба вдвое (см. раздел «Способ применения и дозы»). 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.

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.

Циклоспорин: учитывая, что НПВП оказывают влияние на почечный синтез простагландинов, они могут повышать риск развития нефротоксичности при

одновременном применении с циклоспорином.

Диуретики: известные ранее НПВП у некоторых пациентов могут снижать натрийуретический эффект фуросемида и тиазидов за счет снижения почечного синтеза простагландинов, это следует иметь в виду при применении целекоксиба.

Пероральные контрацептивы: не отмечалось клинически значимого влияния на фармакокинетику контрацептивной комбинации (1 мг норэтистерон / 35 мкг этинилэстрадиол).

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

Другие НПВП: следует избегать одновременного применения целекоксиба и других НПВП (не содержащих ацетилсалициловую кислоту).

Результаты исследования лизиноприла: в 28-дневном исследовании пациентов с артериальной гипертензией 1 и 2 степени, получающих по этому поводу лизиноприл, было установлено, что одновременное применение целекоксиба в дозе 200 мг два раза в сутки не приводило к клинически значимому увеличению среднего систолического или диастолического давления (установлено по результатам 24-часового мониторинга артериального давления), по сравнению с плацебо. Среди пациентов, получающих целекоксиб в дозе 200 мг два раза в сутки, у 48 % из них не было отмечено ответа на терапию лизиноприлом (за критерии ответа были приняты показатели уровня диастолического давления более 90 мм. рт. ст. или повышение диастолического давления на 10 % по сравнению с исходным уровнем), по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (в этой группе не было отмечено ответа у 27 % пациентов).

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

Целекоксиб не влияет на антиагрегантное действие ацетилсалициловой кислоты, принимаемой в низких дозах. Целекоксиб обладает слабым действием на функцию тромбоцитов, поэтому его нельзя рассматривать как замену ацетилсалициловой кислоты, применяемой для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

У здоровых добровольцев НПВП не оказывают влияния на фармакокинетику дигоксина. Тем не менее, при одновременном применении дигоксина и индометацина и ибупрофена у пациентов отмечалось повышение концентрации дигоксина в плазме крови. Это необходимо принимать во внимание при одновременном применении с другими препаратами, повышающими концентрацию дигоксина в плазме крови. Нет информации о

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

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Препарат Целебрекс[®], учитывая жаропонижающее действие, может снизить диагностическую значимость такого симптома, как лихорадка, и повлиять на диагностику инфекции.

Влияние на сердечно-сосудистую систему

Целекоксиб, как и все коксибы, может увеличивать риск серьезных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, таких как тромбообразование, инфаркт миокарда и инсульт, которые могут привести к летальному исходу. Риск возникновения этих реакций может возрастать с дозой и длительностью приема препарата. Относительное увеличение этого риска у пациентов, о которых известно, что у них имеется сердечно-сосудистое заболевание или факторы риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, по-видимому, такое же, как у пациентов, у которых нет сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска их возникновения. Однако абсолютная частота возникновения сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, о которых известно, что у них имеется сердечно-сосудистое заболевание или факторы риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, может быть выше из-за того, что она у них была выше в исходном состоянии. Чтобы снизить риск возникновения этих реакций, у пациентов принимающих препарат Целебрекс[®], его следует применять в минимальных эффективных дозах и минимально возможным коротким курсом (на усмотрение лечащего врача). Лечащий врач и пациент должны иметь в виду возможность возникновения таких осложнений даже при отсутствии ранее известных симптомов нарушения функции сердечно-сосудистой системы. Пациенты должны быть проинформированы о признаках и симптомах негативного воздействия на сердечно-сосудистую систему и о мерах, которые следует предпринять в случае их возникновения.

При применении НПВП (селективные ингибиторы ЦОГ-2) у пациентов после операции аорто-коронарного шунтирования для лечения болевого синдрома в первые 10-14 дней возможно повышение частоты инфарктов миокарда и нарушений мозгового

кровообращения.

В связи со слабым действием целекоксиба на функцию тромбоцитов, он не может являться заменой ацетилсалициловой кислоты для профилактики тромбозов. Также в связи с этим не следует отменять антиагрегантную терапию (например, ацетилсалициловую кислоту) у пациентов с риском развития тромботических осложнений.

Как и все НПВП, целекоксиб может приводить к повышению артериального давления, что может стать также причиной осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Все НПВП, в том числе и целекоксиб, у пациентов с артериальной гипертензией должны применяться с осторожностью. Наблюдение за артериальным давлением должно осуществляться в начале терапии целекоксибом, а также в течение курса лечения.

Влияние на желудочно-кишечный тракт

У пациентов, принимавших целекоксиб, наблюдались крайне редкие случаи перфорации, изъязвления и кровотечения из желудочно-кишечного тракта. Риск развития этих осложнений при лечении НПВП наиболее высок у пожилых людей, пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, и пациентов с такими заболеваниями желудочно-кишечного тракта как язва, кровотечение, воспалительные процессы в стадии обострения и в анамнезе. Другими факторами риска развития кровотечения из желудочно-кишечного тракта является одновременное применение с пероральными глюкокортикостероидами, антикоагулянтами, и антиагрегантами (ацетилсалициловая кислота), длительный период терапии НПВП, курение, употребление алкоголя. Большинство спонтанных сообщений о серьезных побочных эффектах на желудочно-кишечный тракт относились к пожилым и ослабленным пациентам.

Совместное применение с пероральными антикоагулянтами

При одновременном применении НПВП с пероральными антикоагулянтами повышается риск кровотечений. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении этих препаратов. Пероральные антикоагулянты включают варфарин, антикоагулянты кумаринового ряда и пероральные антикоагулянты прямого действия (например, 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.

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.

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 «Способ применения и дозы»).

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

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 «Способ применения и дозы»).

В некоторых случаях наблюдались тяжелые реакции со стороны печени, включая фульминантный гепатит (иногда с летальным исходом), некроз печени и печеночная недостаточность (иногда с летальным исходом или необходимостью трансплантации печени). Большинство из этих реакций развивались через 1 месяц после начала приема целекоксиба.

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

Анафилактические реакции

При приеме препарата Целебрекс[®] были зарегистрированы случаи анафилактических реакций (см. раздел «Противопоказания»).

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 «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, 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.

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.

ФОРМА ВЫПУСКА

1) Капсулы 100 и 200 мг

По 10 капсул в блистере из ПВХ / алюминиевой фольги.

По 1, 2, 3, 4, 5 или 10 блистеров с инструкцией по применению в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

2) 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 в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре от 15 до 30° С.

Хранить в местах, недоступных для детей.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

Не применять по истечению срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

Апджон ЮЭс 1 ЭлЭлСи, США

235 Ист 42 Стрит, г. Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, 10017, США

Urjohn US 1 LLC, USA

235 East 42nd Street, New York, New York, 10017, USA

Производитель:

Пфайзер Фармасьютикалз ЭлЭлСи, Пуэрто-Рико

1,9 км шоссе №689, Вега Баха, Пуэрто-Рико 00693

Выпускающий контроль качества:

Пфайзер Мэнюфэкчуринг Дойчленд ГмбХ, Германия

Моосвальдаллее 1, 79090 Фрайбург, Германия

Претензии потребителей предъявлять по адресу ООО «Пфайзер»:

123112 Москва, Пресненская наб., д. 10

БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)

Телефон: +7 (495) 287-5000

Факс: +7 (495) 287-5300

Менеджер по регистрации

И.Н. Лаврентьев