

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Целекоксиб

Регистрационный номер: ЛП-004614

Торговое наименование: Целекоксиб

Международное непатентованное наименование (МНН): целекоксиб

Лекарственная форма: капсулы

Состав

Одна капсула содержит:

Дозировка 100 мг

действующее вещество: целекоксиб – 100,0 мг;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, натрия, повидон К-30, кроскармеллоза натрия, магния стеарат;

капсулы твердые желатиновые: титана диоксид; желатин.

Дозировка 200 мг

действующее вещество: целекоксиб – 200,0 мг;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, натрия лаурилсульфат, повидон К-30, кроскармеллоза натрия, магния стеарат;

капсулы твердые желатиновые: титана диоксид; железа оксид желтый (железа оксид); желатин.

Описание

Твердые желатиновые капсулы № 0 белого цвета (дозировка 100 мг) или № 0 желтого цвета (дозировка 200 мг). Содержимое капсул – гранулированный порошок или уплотненная масса, распадающаяся при нажатии, белого или почти белого цвета.

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 значимо не ингибирует циклооксигеназу-1 (ЦОГ-1) и не оказывает влияния на простагландины, синтезируемые в результате активации ЦОГ-1, а также не оказывает влияния на нормальные

физиологические процессы, связанные с ЦОГ-1 и протекающие в тканях, и прежде всего в тканях желудка, кишечника и тромбоцитах.

Влияние на функцию почек

Целекоксиб снижает выведение с мочой PgE_2 и 6-кето- PgF_1 (метаболита простаглицина), но не влияет на сывороточную концентрацию тромбксана B_2 и выведение с мочой 11-дегидротромбксана B_2 , метаболита тромбксана (оба – продукты ЦОГ-1). Целекоксиб не вызывает снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у пожилых пациентов и пациентов 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 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.

Метаболизм

Целекоксиб метаболизируется в печени путем гидроксирования, окисления и частично глюкуронирования. Метаболизм в основном протекает с участием изофермента цитохрома P450 CYP2C9 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Метаболиты, обнаруживаемые в крови, фармакологически неактивны в отношении ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Активность цитохрома P450 CYP2C9 снижена у пациентов с генетическим полиморфизмом, таким как гомозиготный по CYP2C9*3 полиморфизм, который ведет к уменьшению эффективности ферментов.

Выведение

Целекоксиб выводится через кишечник и почками в виде метаболитов (57 % и 27 % соответственно), менее 1 % принятой дозы – в неизменном виде. При повторном применении период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 8-12 часов, а клиренс составляет около 500 мл/мин. При повторном применении равновесные концентрации в плазме крови достигаются к 5-му дню. Вариабельность основных фармакокинетических параметров (AUC, $C_{\max}$, $T_{1/2}$) составляет около 30 %. Средний объем распределения в равновесном состоянии равен примерно 500 л/70 кг у молодых здоровых взрослых пациентов, что указывает на широкое распределение целекоксиба в тканях.

Влияние приема пищи

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

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пожилые пациенты

У пациентов старше 65 лет отмечается увеличение в 1,5-2 раза средних значений $C_{\max}$, AUC целекоксиба, что в большей степени обусловлено изменением массы тела, а не

возрастом (у пациентов пожилого возраста, как правило, наблюдается более низкая средняя масса тела, чем у лиц более молодого возраста, в силу чего у них при прочих равных условиях достигаются более высокие концентрации целекоксиба). По той же причине у пожилых женщин обычно отмечается более высокая концентрация препарата в плазме крови, чем у пожилых мужчин. Указанные особенности фармакокинетики, как правило, не требуют коррекции дозы. Тем не менее, у пожилых пациентов с массой тела ниже 50 кг следует начинать лечение с минимальной рекомендованной дозы.

Расовая принадлежность

У представителей негроидной расы AUC целекоксиба примерно на 40 % выше, чем у европейцев. Причины и клиническое значение этого факта неизвестны, поэтому их лечение рекомендуется начинать с минимальной рекомендованной дозы.

Пациенты с нарушением функции печени

Концентрация целекоксиба в плазме крови у пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени тяжести (класс А по классификации Чайлд-Пью) незначительно изменяется. 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.

Пациенты с нарушением функции почек

У пожилых пациентов со снижением СКФ > 65 мл/мин/1,73 м², связанным с возрастными изменениями, и у пациентов с СКФ, равной 35-60 мл/мин/1,73 м², фармакокинетика целекоксиба не изменяется. Не обнаруживается значительной связи между содержанием сывороточного креатинина (или клиренсом креатинина (КК)) и клиренсом целекоксиба. Предполагается, что наличие почечной недостаточности тяжелой степени не влияет на клиренс целекоксиба, поскольку основной путь его выведения – превращение в печени в неактивные метаболиты.

Показания для применения

- симптоматическое лечение остеоартроза, ревматоидного артрита и анкилозирующего спондилита;
- болевой синдром (боли в спине, костно-мышечные, послеоперационные и другие виды боли);
- лечение первичной дисменореи.

Предназначен для симптоматической терапии, уменьшения боли и воспаления на момент использования, на прогрессирование заболевания не влияет.

Противопоказания для применения

- гиперчувствительность к целекоксибу или любому другому компоненту препарата;
- повышенная чувствительность к сульфонамидам;
- полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других НПВП, включая другие ингибиторы ЦОГ-2 (в том числе в анамнезе);
- период после проведения операции аортокоронарного шунтирования;
- активные эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки, или язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, или желудочно-кишечное кровотечение;
- воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) в фазе обострения;
- хроническая сердечная недостаточность (II–IV функциональный класс по классификации NYHA);
- клинически подтвержденная ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических артерий и цереброваскулярные заболевания в выраженной стадии;

- геморрагический инсульт;
- субарахноидальное кровоизлияние;
- тяжелая печеночная недостаточность (класс С по классификации Чайлд-Пью) (нет опыта применения);
- тяжелая почечная недостаточность (КК менее 30 мл/мин), прогрессирующие заболевания почек, подтвержденная гиперкалиемия (нет опыта применения);
- наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции;
- беременность и период грудного вскармливания (см. «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»);
- возраст до 18 лет (нет опыта применения).

С осторожностью

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; нарушения функции почек (КК 30-60 мл/мин); значительное снижение объема циркулирующей крови (в том числе после хирургического вмешательства); заболевания сердечно-сосудистой системы, в том числе ишемическая болезнь сердца, 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 метаболитами 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); системная красная волчанка или другие аутоиммунные заболевания; курение; туберкулез; алкоголизм.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

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

В соответствии с механизмом действия, при применении НПВП, включая целекоксиб, вследствие ингибирования синтеза простагландинов, 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 у плода. Применение ингибиторов синтеза простагландинов на раннем этапе беременности может негативно отразиться на течении беременности.

Период грудного вскармливания

Имеются ограниченные данные о том, что целекоксиб выделяется с грудным молоком. В исследованиях было показано, что целекоксиб выделяется 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 Целекоксиб 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 возрастать с увеличением дозы и продолжительности приема препарата Целекоксиб, его следует принимать в минимально эффективной дозе минимально возможным коротким курсом. 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 составляет 100 или 200 мг 2 раза в сутки.

Симптоматическое лечение анкилозирующего спондилита

Рекомендованная доза 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 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 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.

Применение у пациентов особых клинических групп

Пожилые пациенты

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

Пациенты с нарушениями функции печени

У пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени тяжести (класс А по классификации Чайлд-Пью) коррекции дозы не требуется. У пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести (класс В по классификации Чайлд-Пью), лечение следует начинать с минимальной рекомендованной дозы. Применение препарата у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по классификации Чайлд-Пью) противопоказано.

Пациенты с нарушениями функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести коррекции дозы не требуется. Применение препарата у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью противопоказано.

Одновременное применение с флуконазолом

Пациентам, принимающим флуконазол (ингибитор изофермента CYP2C9), препарат Целекоксиб следует применять в минимальной рекомендованной дозе. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении с другими ингибиторами изофермента CYP2C9.

Медленный метаболизм субстратов изофермента CYP2C9

Препарат Целекоксиб 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

Классификация частоты развития побочных эффектов согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ):

очень часто $\geq 1/10$;

часто от $\geq 1/100$ до $< 1/10$;

нечасто от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$;

редко от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$;

очень редко $< 1/10000$, включая отдельные сообщения;

частота неизвестна — по имеющимся данным установить частоту возникновения не представляется возможным.

Нарушения со стороны сердца и сосудов:

часто — периферические отеки,

нечасто — ухудшение течения артериальной гипертензии, повышение артериального давления, включая утяжеление течения артериальной гипертензии; «приливы», ощущение сердцебиения, тахикардия;

редко — проявление хронической сердечной недостаточности, ишемический инсульт и инфаркт миокарда;

очень редко — васкулит.

Желудочно-кишечные нарушения:

часто — абдоминальная боль, диарея, диспепсия, метеоризм, заболевания зубов (постэкстракционный луночковый альвеолит);

нечасто — рвота;

редко — язва желудка и двенадцатиперстной кишки, изъязвление пищевода, желудочно-кишечные кровотечения;

очень редко — перфорация кишечника, панкреатит.

Нарушения со стороны нервной системы:

часто — головокружение, бессонница;

нечасто — беспокойство, повышение мышечного тонуса, сонливость;

редко — спутанность сознания (психоз), галлюцинации;

очень редко — кровоизлияние в головной мозг, асептический менингит, потеря вкусовых ощущений, потеря обоняния.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

часто — инфекции мочевых путей;

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

очень редко — тубулоинтерстициальный нефрит, нефротический синдром, минимальное нарушение функции почек.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

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

нечасто — фарингит, ринит;

очень редко — тромбоэмболия легочной артерии, пневмония.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

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

нечасто — крапивница, экхимозы;

редко — алопеция, фотосенсибилизация;

очень редко — синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная 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 крови и лимфатической системы:

нечасто – анемия тромбоцитопения.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта:

нечасто – шум в ушах.

Нарушения со стороны органа зрения:

Нечасто - нечеткость зрительного восприятия, конъюнктивит.

Нарушения со стороны иммунной системы:

редко – ангионевротический отек;

очень редко – буллезные высыпания (буллезный дерматит), анафилаксия (анафилактические реакции).

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

нечасто – повышение активности «печеночных» ферментов (в том числе аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы);

редко – гепатит;

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

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез:

редко – нарушение менструального цикла;

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

Общие нарушения:

нечасто – гиперчувствительность, гриппоподобный синдром, случайные травмы, отек лица, боль в грудной клетке.

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

Передозировка

Симптомы

Клинический опыт передозировки ограничен. Без клинически значимых побочных эффектов применялись однократные дозы 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 целекоксиба из крови из-за высокой (97 %) степени связывания препарата с белками плазмы крови.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и (или) пищевыми продуктами

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, хлорфенамин, прометацин, колестирамин, карбамазепин и барбитураты, может привести к снижению его концентрации в плазме крови. В таких случаях может потребоваться повышение дозы целекоксиба.

Исследования *in vitro* показали, 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 (например, препараты кумарина, сульфонамиды при одновременном приеме возможно увеличение протромбинового времени.

Флуконазол, кетоконазол

При одновременном применении 200 мг флуконазола 1 раз в сутки отмечается увеличение концентрации цефепима в плазме крови в 2 раза. Такой эффект связан с угнетением метаболизма цефепима флуконазолом через изофермент CYP2C9. Пациентам, принимающим флуконазол (ингибитор изофермента CYP2C9), следует снизить рекомендованную дозу цефепима (см. раздел «Способ применения и дозы»). Кетоконазол (ингибитор изофермента CYP3A4) не оказывает клинически значимого эффекта на метаболизм цефепима.

Декстрометорфан и метопролол

Было установлено, что одновременное применение цефепима 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 концентрации связано с ингибированием метаболизма субстратов изофермента CYP2D6 цефепимом посредством ингибирования активности самого изофермента CYP2D6. В связи с этим в период начала терапии цефепимом следует снизить дозу препаратов, являющихся субстратами изофермента CYP2D6, а после окончания лечения цефепимом дозу этих препаратов следует увеличить.

Метотрексат

Совместное применение с метотрексатом повышает гепато- и нефротоксичность. Одновременное назначение цефепима и метотрексата возможно только при использовании низких доз последнего (необходим контроль концентрации метотрексата в плазме крови).

Пробенецид

Уменьшает плазменный клиренс и объем распределения цефепима, повышает его концентрацию в плазме крови и увеличивает период полувыведения.

Гипотензивные препараты, включая ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)/антагонисты ангиотензина II (или блокаторы ангиотензиновых рецепторов), диуретики и β-адреноблокаторы

Ингибирование синтеза простагландинов может снизить эффект гипотензивных препаратов, в том числе ингибиторов АПФ и/или блокаторов ангиотензиновых рецепторов, диуретиков и β-адреноблокаторов. Это взаимодействие должно приниматься во внимание при применении цефепима совместно с ингибиторами АПФ и/или блокаторами ангиотензиновых рецепторов, диуретиками и β-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 назначить терапию препаратом Цефепим. Кроме того следует рассмотреть возможность проведения мониторинга функции почек в начале терапии и периодически во время одновременного применения препаратов.

Лизиноприл

В 28-дневном исследовании пациентов с артериальной гипертензией 1 и 2 степени, получающих по этому поводу лизиноприл, было установлено, что одновременное применение цефепима 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 цефепим 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). При приеме мифепристона, целекоксиб может быть использован через 8-12 дней после приема мифепристона, так как НПВП уменьшают эффект препаратов данной группы.

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).

Другие препараты

Не отмечалось клинически значимых взаимодействий между целекоксибом и антацидами (алюминий- и магнийсодержащие 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. Целекоксиб может усиливать гипогликемический эффект пероральных противодиабетических средств.

Особые указания

Препарат Целекоксиб, учитывая жаропонижающее действие, может снизить диагностическую значимость такого симптома, как лихорадка, и повлиять на диагностику инфекции.

Влияние на сердечно-сосудистую систему

Целекоксиб, как и все коксибы, может увеличивать риск серьезных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, таких как тромбообразование, инфаркт миокарда и инсульт, которые могут привести к летальному исходу. Риск возникновения этих

реакций может возрастать с дозой, длительностью приема препарата, а также у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и факторами риска таких заболеваний. Чтобы снизить риск возникновения этих реакций у пациентов, принимающих препарат Целекоксиб, его следует назначать в минимальных эффективных дозах и максимально возможным коротким курсом (на усмотрение лечащего врача). Лечащий врач и пациент должны иметь в виду возможность возникновения таких осложнений даже при отсутствии ранее известных симптомов нарушения функции сердечно-сосудистой системы. Пациенты должны быть проинформированы о признаках и симптомах негативного воздействия на сердечно-сосудистую систему и о мерах, которые следует предпринять в случае их возникновения.

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

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

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

Влияние на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ)

У пациентов, принимавших целекоксиб, наблюдались крайне редкие случаи перфорации, изъязвления и кровотечения из ЖКТ. Риск развития этих осложнений при лечении НПВП наиболее высок у пожилых пациентов, пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, пациентов, одновременно получающих ацетилсалициловую кислоту, 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 и антикоагулянтами, 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 Целекоксиб 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 Целекоксиб, могут отмечаться задержка жидкости и отеки, поэтому следует соблюдать осторожность при

назначении данного препарата у пациентов с состояниями, предрасполагающими или ухудшающимися из-за задержки жидкости. Пациенты с сердечной недостаточностью в анамнезе или артериальной гипертензией должны находиться под тщательным наблюдением.

Влияние на функцию почек

НПВП, в том числе и целекоксиб, могут оказывать токсическое действие на функцию почек. Было установлено, что целекоксиб не обладает большей токсичностью по сравнению с другими НПВП. Нефротоксичность отмечается так же у пациентов, простагландины которых играют компенсационную роль в поддержании почечного кровотока. Применение НПВП у данной группы пациентов может привести к дозозависимому уменьшению образования простагландинов и, вторично, снижению почечного кровотока, которое приводит к нарушению функции почек. Риск нефротоксичности высок у пациентов с исходным нарушением функции почек, сердечной недостаточностью, нарушением функции печени, одновременно принимающих диуретики, ИАПФ, АРА II, и у пожилых пациентов. Нефротоксический эффект, как правило, обратим при отмене терапии НПВП. Пациентам с нарушением функции почек следует применять препарат Целекоксиб с осторожностью. Функция почек у таких пациентов должна тщательно контролироваться (см. раздел «Способ применения и дозы»).

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

Влияние на функцию печени

Препарат Целекоксиб не следует применять у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью). Препарат Целекоксиб следует применять с осторожностью при лечении пациентов с печеночной недостаточностью средней тяжести (класс В по классификации Чайлд-Пью) и назначать в наименьшей рекомендованной дозе (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 находиться под тщательным наблюдением на предмет развития более тяжелых реакций со стороны печени во время лечения препаратом Целекоксиб. При появлении признаков поражения печени (кожный зуд, пожелтение кожных покровов, тошнота, рвота, боли в животе, потемнение мочи, повышение активности «печеночных» трансаминаз) или системные проявления (например, эозинофилия, кожная сыпь и пр.) следует отменить препарат и обратиться к лечащему врачу.

Анафилактические реакции

При приеме целекоксиба были зарегистрированы случаи анафилактических реакций (см. раздел «Побочное действие»).

Серьезные реакции со стороны кожных покровов

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

Терапия глюкокортикостероидами

Препарат Целекоксиб не может заменить глюкокортикостероиды или применяться в качестве терапии глюкокортикостероидной недостаточности.

Влияние на органы кроветворения

У пациентов на фоне приема целекоксиба иногда наблюдается анемия. При наличии симптомов анемии или кровопотери следует контролировать показатели гемоглобина и гематокрита. Как правило, препарат в указанных дозировках не оказывает влияния на количество тромбоцитов, показатели протромбинового времени, а также не влияет на агрегацию тромбоцитов.

Бронхиальная астма в анамнезе

Применение препарата у пациентов с бронхиальной астмой, провоцируемой приемом НПВП, может вызвать тяжелый бронхоспазм, который может быть фатальным. Существует перекрестная реактивность в виде бронхоспазма между ацетилсалициловой кислотой и другими НПВП. Таким пациентам не следует применять препарат Целекоксиб.

Пациенты пожилого возраста

Нет существенных различий в эффективности препарата у пациентов пожилого возраста по сравнению с молодыми добровольцами.

Угнетение функции изофермента CYP2D6

Пациентам с медленным метаболизмом субстратов изофермента CYP2C9 или с подозрением на такое состояние следует применять препарат с осторожностью. Рекомендуются начать терапию с рекомендуемой дозы, уменьшенной в 2 раза.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами

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 вызывать головокружение и другие побочные эффекты, которые могут влиять на указанные способности.

Форма выпуска

Капсулы 100 мг, 200 мг.

10 капсул в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

10, 50 или 100 капсул в банке из полиэтилена высокой плотности.

1, 2, 3, 4, 5 или 10 контурных ячейковых упаковок по 10 капсул или одна банка вместе с инструкцией по применению в пачке из картона.

Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:

АО «ВЕРТЕКС», Россия

Юридический адрес:

г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д. 62, лит. А.

Производитель

АО «ВЕРТЕКС», Россия

Юридический адрес:

г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д. 62, лит. А.г

Организация, принимающая претензии

АО «ВЕРТЕКС», Россия

199106, г. Санкт-Петербург, В. О., 24 линия, д. 27, лит. А.

Тел./факс: (812) 322-76-38