

Состав

действующее вещество: celecoxib;

1 капсула содержит целекоксиба в пересчете на 100 % вещество – 200 мг;

вспомогательные вещества: лактоза, моногидрат (гранулак-70); повидон; натрия лаурилсульфат; кальция стеарат;

состав оболочки капсулы: желатин, титана диоксид (E 171), азорубин (E 122).

Лекарственная форма

Капсулы.

Основные физико-химические свойства: твердые желатиновые капсулы номер 0, корпус белого цвета, крышка розового цвета. Содержимое капсул – порошок белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Противовоспалительные и антиревматические средства. Коксибы. Код АТХ М01А Н01.

Фармакодинамика

Целекоксиб – это нестероидный противовоспалительный препарат, демонстрирующий противовоспалительную, анальгезирующую и жаропонижающую активность в моделях на животных. Считается, что механизм действия препарата обусловлен угнетением синтеза простагландинов преимущественно путем ингибирования циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2); в терапевтических концентрациях у человека не ингибирует изофермент циклооксигеназу-1 (ЦОГ-1). В моделях опухолей толстого кишечника у животных целекоксиб снижал частоту возникновения и множественность опухолей.

Тромбоциты. Целекоксиб в однократных дозах до 800 мг и многократных дозах 600 мг 2 раза в сутки в течение до 7 дней (что превышает рекомендуемые терапевтические дозы) не срывал агрегации тромбоцитов и не увеличивал время кровотечения. Вследствие отсутствия влияния на тромбоциты целекоксиб не может заменить аспирин в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Неизвестно, влияет ли целекоксиб на тромбоциты в плане повышения риска развития серьезных сердечно-сосудистых тромботических побочных реакций, связанных с применением препарата.

Задержка жидкости. Угнетение синтеза PGE2 может приводить к задержке натрия и воды за счет увеличения реабсорбции в восходящей толстой части петли Генле мозгового слоя почек и, возможно, в других сегментах дистальных отделов нефрона. Считается, что PGE2 подавляет реабсорбцию жидкости в собирательных трубочках, препятствуя действию антидиуретического гормона.

Фармакокинетика

Абсорбция. Пиковые концентрации целекоксиба в плазме крови достигается приблизительно через 3 часа после приема препарата. Натощак максимальная концентрация препарата в плазме крови (C_{max}) и площадь под кривой (AUC) приблизительно пропорциональны дозе до 200 мг 2 раза в сутки; при высоких дозах наблюдается менее пропорциональное увеличение C_{max} и AUC. Исследований биодоступности не проводили. При многократном приеме препарата равновесное состояние достигается на 5-й день или ранее.

Таблица 1

Фармакокинетика однократной дозы (200 мг) целекоксиба у здоровых добровольцев при приеме натощак:

Средние (КВ (%)) значения фармакокинетических параметров				
C_{max} , нг/мл	T_{max} , год	Эффективный $t_{1/2}$, год	Vss/F, л	CL/F, л/год
705 (38)	2,8 (37)	11,2 (31)	429 (34)	27,7 (28)

Влияние пищи. Когда целекоксиб принимали вместе с пищей с высоким содержанием жиров, пиковые концентрации в плазме крови достигались примерно на 1-2 часа позже, а общая абсорбция (AUC) увеличивалась на 10-20 %. При приеме натощак в дозе выше 200 мг увеличение C_{max} и AUC происходит менее пропорционально, что считается следствием низкой растворимостью лекарственного средства в водной среде.

Одновременное применение целекоксиба с антацидами, содержащими алюминий и магний, приводило к снижению концентрации целекоксиба в плазме крови с уменьшением C_{max} на 37 % и AUC на 10 %. Целекоксиб в дозах до 200 мг 2 раза в сутки можно принимать независимо от приема пищи. Высшие дозы препарата (400 мг 2 раза в сутки) следует принимать с пищей для улучшения

абсорбции.

Общая системная экспозиция (AUC) целекоксиба была одинаковой при его приеме в виде целой капсулы и при добавлении содержимого капсулы в яблочное пюре. После приема содержимого капсулы вместе с яблочным пюре значительных изменений в показателях C_{\max} , T_{\max} или $t_{1/2}$ не наблюдалось.

Распределение. Целекоксіб в пределах диапазона терапевтических доз имеет высокую степень связывания с белками (~ 97 %). Исследования *in vitro* показывают, что целекоксіб связывается преимущественно с альбумином и в меньшей степени - с β_1 -кислым гликопротеином. Воображаемый объем распределения в равновесном состоянии (V_{ss}/F) составляет примерно 400 л, что свидетельствует об экстенсивном распределении препарата в тканях. Целекоксіб обычно не связывается с эритроцитами.

Метаболизм. Метаболизм целекоксиба преимущественно осуществляется изоферментом CYP2C9. В плазме крови человека было идентифицировано три метаболита: первичный спирт, соответствующая карбоновая кислота и ее глюкуронидный конъюгат. Эти метаболиты не имеют активности по ингибированию ЦОГ-1 или ЦОГ-2.

Экскреция. Целекоксіб выводится преимущественно путем метаболизма в печени, при этом в моче и кале обнаруживается небольшое (< 3 %) количество неизмененного лекарственного средства. После перорального приема однократной дозы препарата, меченого радиоизотопом, приблизительно 57 % дозы выводилось с калом и 27 % - с мочой. Основным метаболитом в моче и кале была карбоновая кислота (73 % дозы), при этом в моче также оказывалась небольшое количество глюкуронида. Считается, что низкая растворимость препарата удлиняет процесс абсорбции, что делает период полувыведения ($t_{1/2}$) более вариабельным. Эффективный период полувыведения составляет приблизительно 11 часов в условиях приема натошак. Воображаемый клиренс (CL/F) плазмы крови составляет приблизительно 500 мл/мин.

Пациенты пожилого возраста. У пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) в равновесном состоянии C_{\max} была на 40 % выше и AUC - на 50 % выше по сравнению с пациентами молодого возраста. У женщин пожилого возраста C_{\max} и AUC для целекоксиба выше, чем у мужчин пожилого возраста, но это повышение в основном являются следствием меньшей массы тела у таких женщин. В целом корректировать дозу для пациентов пожилого возраста не требуется. Однако у пациентов с массой тела менее 50 кг лечение следует начинать с минимальной рекомендованной дозы.

Дети. Популяционный анализ фармакокинетики препарата Ревмоксиб, капсулы по 200 мг, у детей не исследовали.

Расовая принадлежность. AUC целекоксиба приблизительно на 40 % больше у представителей негроидной расы по сравнению с пациентами европеоидной расы. Клиническая значимость этого наблюдения неизвестна.

Печеночная недостаточность. Исследования фармакокинетики, проведенные с участием пациентов с печеночной недостаточностью легкой (класс А по шкале Чайлда-Пью) и средней (класс В по шкале Чайлда-Пью) степени тяжести, продемонстрировало, что AUC целекоксиба в равновесном состоянии является больше примерно на 40 % и 180 % соответственно по сравнению со здоровыми добровольцами контрольной группы. Поэтому пациентам с печеночной недостаточностью средней степени (класс В по шкале Чайлда-Пью) рекомендуемую суточную дозу препарата следует уменьшить примерно на 50 %. Исследований с участием пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по шкале Чайлд-Пью) не проводили. Целекоксиб не рекомендуется применять пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью.

Почечная недостаточность. Согласно результатам сравнения между исследованиями, AUC целекоксиба была примерно на 40 % ниже у пациентов с хронической почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации – 35-60 мл/мин), чем у пациентов с нормальной функцией почек. Значимой взаимосвязи между скоростью клубочковой фильтрации и клиренсом целекоксиба не выявлено. Исследований с участием пациентов с тяжелой почечной недостаточностью не проводилось. Как и в случае с другими НПВП, целекоксиб не рекомендуется применять пациентам с тяжелой почечной недостаточностью.

Показания

Препарат показан:

- для ослабления признаков и симптомов остеоартрита, ревматоидного артрита и анкилозирующего спондилита;
- для лечения острой боли у взрослых пациентов;
- для лечения первичной дисменореи.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к целекоксибу, аспирину или другим НПВП.
- Реакции аллергического типа на сульфаниламиды в анамнезе.

- Бронхиальная астма, крапивница или другие реакции аллергического типа после применения аспирина или других НПВП в анамнезе.
- Лечение периоперационной боли при проведении операции аортокоронарного шунтирования.
- Острое желудочно-кишечное кровотечение.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Общая информация. Метаболизм целекоксиба в основном осуществляется изоферментом 2C9 цитохрома P450 (CYP) в печени. Одновременное применение целекоксиба с лекарственными средствами, которые ингибируют изофермент CYP2C9, следует осуществлять с осторожностью. Целекоксиб может значительным образом взаимодействовать с лекарственными средствами, которые ингибируют изофермент CYP2C9.

In vitro целекоксиб является ингибитором фермента CYP2D6, хотя и не является его субстратом. Поэтому существует вероятность взаимодействия препарата *in vivo* с лекарственными средствами, которые метаболизируются изоферментом CYP2D6.

Варфарин. Пациентам, принимающим варфарин или подобные лекарственные средства, после начала применения целекоксиба или внесении изменений в приеме, особенно в первые несколько дней, следует следить за антикоагулянтной активностью, поскольку такие пациенты имеют повышенный риск развития осложнений в виде кровотечения.

Влияние целекоксиба на антикоагулянтное действие варфарина исследовался в группе здоровых добровольцев, ежедневно получали 2-5 мг варфарина. У добровольцев целекоксиб не влиял на антикоагулянтное действие варфарина, что определялось за протромбиновым временем. Однако известно, что при применении препарата после выхода его на рынок у пациентов, которые одновременно получали целекоксиб и варфарин, наблюдались серьезные побочные реакции в виде кровотечений, некоторые из которых привели к летальному исходу (преимущественно у пациентов пожилого возраста) на фоне увеличения ПВ.

Литий. Есть данные, что при применении целекоксиба с литием, уровень последнего в плазме крови повышается. Поэтому следует тщательно наблюдать за пациентами, которые получают литий, в начале применения целекоксиба или во время его отмены.

Аспирин. Целекоксиб можно применять вместе с низкими дозами аспирина. Однако одновременное применение аспирина с целекоксибом повышает частоту образования язвы желудочно-кишечного тракта или других осложнений по сравнению с применением только целекоксиба.

Вследствие отсутствия влияния на тромбоциты целекоксиб не может заменить аспирин в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.

Ингибиторы АПФ и антагонисты ангиотензина II. НПВП могут ослаблять антигипертензивный эффект ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и антагонистов ангиотензина II. Это взаимодействие следует учитывать, если пациенты принимают целекоксиб с ингибиторами АПФ и антагонистами ангиотензина II.

У пациентов пожилого возраста, пациентов с пониженным объема циркулирующей крови (в том числе при применении диуретиков) или нарушением функции почек применение ингибиторов АПФ вместе с НПВП, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, может приводить к ухудшению функции почек, включая возможное развитие острой почечной недостаточности. Обычно после отмены НПВП состояние пациента возвращается к уровню, который наблюдался до начала лечения.

Одновременное применение целекоксиба и ингибиторов АПФ и антагонистов ангиотензина II нужно проводить с осторожностью. Необходимо обеспечить надлежащую гидратацию таких пациентов, а также контролировать функцию почек в начале совместного применения с ингибиторами АПФ и периодически в процессе лечения.

Флуконазол и кетоконазол. Одновременное применение флуконазола в дозе 200 мг 1 раз в сутки приводило к повышению концентрации целекоксиба в плазме крови в 2 раза. Такое повышение является следствием ингибирования флуконазолом метаболизма целекоксиба, который осуществляется изоферментом P450 2C9. У пациентов, которые получают флуконазол, применение целекоксиба следует начинать с минимальной рекомендованной дозы. Кетоконазол, ингибитор фермента P2C9, не проявивший клинически значимого влияния на метаболизм целекоксиба.

Диуретики. У некоторых пациентов НПВП могут ослаблять натрийуретический эффект фуросемида и тиазидов. Такая реакция объясняется ингибированием синтеза простагландинов в почках.

Оральные контрацептивы. В ходе клинических исследований взаимодействия целекоксиб не проявивший клинически значимого влияния на фармакокинетику

исследовательской комбинации орального контрацептива (1 мг норэтиндрона / 0,035 мг этинилэстрадиола).

Метотрексат. Известно, что у пациентов с ревматоидным артритом, которые принимали метотрексат, целекоксиб не влиял на фармакокинетику метотрексата.

Одновременное применение НПВП. Ревмоксиб не следует применять одновременно с любыми дозами неаспириновых НПВП через потенциальное повышение риска развития побочных реакций.

Особенности применения

Сердечно-сосудистые тромботические осложнения. Длительное применение препарата может повысить риск развития серьезных побочных сердечно-сосудистых тромботических осложнений, инфаркта миокарда и инсульта, что может привести к летальному исходу, главным образом это было следствием повышения частоты возникновения инфаркта миокарда.

Применение всех НПВП, как селективных, так и неселективных относительно ЦОГ-2, может иметь аналогичный риск. У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями или факторами риска их развития риск может быть выше. Чтобы свести к минимуму потенциальный риск побочных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, принимающих целекоксиб, каждому отдельному пациенту следует применять минимальную эффективную дозу в течение короткого периода времени в соответствии с целями лечения. Врачам и пациентам следует быть очень внимательными по развитию таких осложнений, даже при отсутствии симптомов со стороны сердечно-сосудистой системы в прошлом. Следует проинформировать пациентов о признаках и / или симптомах серьезной сердечно-сосудистой токсичности и меры, которые необходимо предпринять при их появлении.

Убедительные доказательства того, что одновременное применение аспирина уменьшает повышенный риск развития серьезных сердечно-сосудистых тромботических осложнений, связанных с применением НПВП, отсутствуют. Одновременное применение аспирина и препарата повышает риск развития серьезных побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта.

Есть данные, что применение различных НПВП, селективных в отношении ЦОГ-2, для лечения боли в первые 10-14 дней после операции аортокоронарного шунтирования может привести к повышению частоты возникновения инфаркта миокарда и инсульта.

Артериальная гипертензия. Как и в случае со всеми НПВП, применение целекоксиба может привести к возникновению или ухудшению течения уже существующей артериальной гипертензии, может вызвать повышение частоты развития сердечно-сосудистых осложнений. У пациентов, принимающих тиазидные или петлевые диуретики, эффективность терапии этими лекарственными средствами может уменьшаться при применении НПВП. Следует с осторожностью применять НПВП, в том числе целекоксиб, пациентам с артериальной гипертензией. В начале применения препарата и в течение всего курса лечения следует проводить тщательный мониторинг артериального давления.

Застойная сердечная недостаточность и отеки. У некоторых пациентов, которые принимали НПВП, в том числе целекоксиб, наблюдались задержка жидкости и отеки. Пациентам с задержкой жидкости или сердечной недостаточностью целекоксиб следует применять с осторожностью.

Влияние на желудочно-кишечный тракт. Риск развития язвы желудочно-кишечного тракта, кровотечения и перфорации. НПВП, включая целекоксиб, могут вызвать развитие серьезных желудочно-кишечных явлений, в том числе кровотечения, образование язвы и перфорации желудка, тонкого или толстого кишечника, что может привести к летальному исходу.

Эти серьезные побочные реакции могут возникать у пациентов, принимающих НПВП, в любое время при наличии или отсутствии предупредительных симптомов. Симптомы наблюдались лишь у одного из пяти пациентов, у которых развилась серьезная побочная реакция со стороны верхнего отдела желудочно-кишечного тракта при применении НПВП. При длительном применении НПВП существует тенденция к повышению вероятности развития серьезных побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта в любой момент во время курса лечения. Однако риск существует даже при кратковременном лечении.

Следует с осторожностью назначать НПВП пациентам, у которых ранее наблюдались язвенная болезнь или желудочно-кишечное кровотечение. У пациентов, у которых ранее наблюдались язва и / или желудочно-кишечное кровотечение и принимающих НПВП, риск развития желудочно-кишечного кровотечения выше чем в 10 раз по сравнению с пациентами, которые не имеют ни одного из этих факторов риска. К другим факторам, повышающим риск развития желудочно-кишечного кровотечения у пациентов, принимающих НПВП, относятся одновременное применение пероральных кортикостероидов или антикоагулянтов, большая продолжительность лечения НПВП, курение, употребление алкоголя, пожилой возраст и плохое общее состояние здоровья.

Большая часть спонтанных сообщений о побочных реакциях со стороны желудочно-кишечного тракта с летальным исходом касается пациентов пожилого возраста или ослабленных пациентов, и поэтому лечение таких пациентов следует проводить с особой осторожностью.

Чтобы свести к минимуму потенциальный риск развития побочных желудочно-кишечных явлений, каждому отдельному пациенту следует применять минимальную эффективную дозу в течение короткого периода времени в целях лечения.

Врачам и пациентам необходимо быть очень внимательными относительно появления признаков и симптомов возникновения желудочно-кишечного язвы и кровотечения при применении препарата и в случае подозрения на развитие серьезных побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта, своевременно проводить дополнительное обследование и лечение. Для пациентов, относящихся к группе высокого риска, следует рассмотреть возможность применения альтернативных видов лечения, не включающие назначение НПВП. Целекоксиб противопоказан пациентам с острой желудочно-кишечным кровотечением.

Влияние на печень. До 15% пациентов, принимающих НПВП, могут иметь предельное повышение уровня одного или нескольких печеночных ферментов, а значительное повышение уровня АЛТ или АСТ (примерно в 3 или более раз относительно верхней границы нормы) наблюдалось примерно у 1% пациентов, принимавших НПВП.

Такие отклонения лабораторных показателей от нормы могут прогрессировать, оставаться неизменными или исчезать при продолжении терапии. При применении НПВП наблюдались единичные случаи тяжелых печеночных реакций, включая желтуху и летальный молниеносный гепатит, некроз печени и печеночной недостаточности (некоторые из них приводили к летальному исходу).

При применении целекоксиба у пациентов с симптомами и / или признаками возможного нарушения функции печени или отклонениями показателей печеночных проб от нормы следует тщательно наблюдать на предмет развития более тяжелой печеночной реакции. В случае появления клинических признаков и симптомов заболевания печени или развития системных проявлений (например, эозинофилии, сыпи) применение препарата следует прекратить.

Влияние на почки. Длительное применение НПВП приводило к развитию некроза почечных сосочков и других видов поражения почек. Почечная токсичность также наблюдалась у пациентов, у которых простагландины почек

играют компенсаторную роль в поддержании почечной перфузии.

У таких пациентов применение НПВП может вызвать дозозависимое уменьшение образования простагландинов и, как следствие, снижение почечного кровотока, что может ускорить развитие клинических симптомов почечной декомпенсации. К пациентам, которые имеют высокий риск развития этой реакции, относятся пациенты с нарушением функции почек, сердечной недостаточностью, нарушением функции печени, пациенты, которые принимают диуретики, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II и пациенты пожилого возраста. Обычно после прекращения лечения НПВП состояние пациента возвращается к такому, который был до начала лечения.

Применение препарата не рекомендуется пациентам с заболеванием почек на поздней стадии. При необходимости назначения препарата рекомендуется проводить тщательный надзор за функцией почек пациента.

Анафилактоидные реакции. Как и для всех НПВП в целом, анафилактоидные реакции могут наблюдаться у пациентов, которые ранее не применяли целекоксиб. При применении целекоксиба могут возникать случаи анафилактических реакций и ангионевротического отека. У пациентов с бронхиальной астмой, крапивницей или другими реакциями аллергического типа после применения аспирина или других НПВП в анамнезе наблюдались тяжелые анафилактоидные реакции на НПВП, некоторые из которых привели к летальному исходу.

Целекоксиб не следует применять пациентам с аспириновой триадой. Этот симптомокомплекс обычно развивается у пациентов с бронхиальной астмой, у которых наблюдается ринит при наличии или отсутствии назальных полипов или в которых возникает тяжелый, потенциально летальный бронхоспазм после приема аспирина или других НПВП. В случае развития анафилактоидной реакции следует обратиться за неотложной медицинской помощью.

Со стороны кожи. Целекоксиб является сульфаниламидом и может вызвать развитие серьезных побочных реакций со стороны кожи, таких как эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, которые могут привести к летальному исходу. Эти серьезные побочные реакции могут возникать неожиданно и развиваться у пациентов, у которых ранее не наблюдалось аллергии на сульфаниламиды. Пациенты должны быть проинформированы о признаках и симптомах, свидетельствующих о серьезных изменениях со стороны кожи; при первом появлении кожных высыпаний или любых других признаков повышенной чувствительности прием препарата следует прекратить.

Лечение кортикостероидами. Не следует ожидать, что целекоксиб способен заменить кортикостероиды или его можно применять для лечения ГКС недостаточности. Внезапное прекращение лечения кортикостероидами может привести к обострению кортикостероидозависимого заболевания. В случае принятия решения о прекращении применения кортикостероидов пациентам, которые получали кортикостероиды длительное время, их дозу следует снижать постепенно.

Гематологические эффекты. У пациентов, которые применяют целекоксиб, иногда наблюдается анемия. Пациентам, принимающим целекоксиб в течение длительного времени, в случае появления каких-либо признаков или симптомов анемии или потери крови следует проверить уровень гемоглобина или гематокрита.

Обычно целекоксиб не влияет на количество тромбоцитов, протромбиновое время или частичное тромбопластиновое время и не ингибирует агрегацию тромбоцитов при применении в рекомендованных дозах.

Бронхиальная астма в анамнезе. Пациенты с бронхиальной астмой могут иметь «аспириновую астму». Применение аспирина пациентам с «аспириновой астмой» ассоциировалось с развитием тяжелого бронхоспазма, что может привести к летальному исходу. Поскольку у таких пациентов, чувствительных к аспирину, наблюдались случаи перекрестной реактивности (включая бронхоспазм) между аспирином и другими НПВП, целекоксиб не следует применять пациентам с этой формой чувствительности к аспирину, и его следует с осторожностью применять пациентам с бронхиальной астмой в анамнезе.

Лабораторные анализы. Поскольку серьезные желудочно-кишечные язвы и кровотечения могут развиваться при отсутствии предупредительных симптомов, врачам следует проводить наблюдения на предмет появления признаков или симптомов желудочно-кишечного кровотечения. Пациентам, принимающим НПВП в течение длительного времени, следует периодически проводить общий и биохимический анализы крови. В случае сохранения или увеличения отклонения от нормы печеночных показателей или почечных проб препарат следует отменить.

У пациентов, которые применяют целекоксиб, возможно повышение уровня азота мочевины крови.

Такое отклонение показателей лабораторных анализов от нормы также наблюдалось у пациентов, получавших другие НПВП. Клиническая значимость этого отклонения показателей от нормы не определена.

Воспаления. Фармакологическая активность препарата по уменьшению воспаления и, возможно, снижение повышенной температуры тела может ослаблять эти диагностические признаки при выявлении инфекционных осложнений в случаях, когда инфекция не подозревается как причина боли.

Одновременное применение НПВП. Целекоксиб не следует применять одновременно с неаспириновыми НПВП в любых дозах через потенциальное повышение риска развития побочных реакций.

Применение у пациентов пожилого возраста. Незначительной разницы в эффективности и безопасности для пациентов пожилого возраста и более молодых пациентов не наблюдалось.

Однако, как и в случае с другими НПВП, в том числе НПВП, селективно ингибирующих ЦОГ-2, количество спонтанных сообщений о побочных реакциях со стороны желудочно-кишечного тракта с летальным исходом и острой почечной недостаточностью после выхода препарата на рынок была больше среди пациентов летнего возраста, чем среди молодых пациентов.

Печеночная недостаточность. Пациентам с печеночной недостаточностью средней степени (класс В по шкале Чайлд-Пью) рекомендуемую суточную дозу препарата в капсулах следует уменьшить на 50 %. Не рекомендуется применять пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью.

Почечная недостаточность. Не рекомендуется применять целекоксиб пациентам с тяжелой почечной недостаточностью.

Пациенты с медленным метаболизмом субстратов фермента CYP2C9.

Следует с осторожностью применять целекоксиб пациентам с подтвержденным или заподозренным (на основе результатов исследования генотипа или анамнестических данных о других субстратах изофермента CYP2C9 (таких как варфарин, фенитоин)) медленным метаболизмом субстратов фермента CYP2C9. Для пациентов с медленным метаболизмом (то есть с геном CYP2C9 * 3 / * 3) следует рассмотреть возможность начать лечение с половины минимальной рекомендованной дозы. Для пациентов с ювенильным ревматоидным артритом, которые имеют медленный метаболизм субстратов фермента CYP2C9, следует рассмотреть возможность проведения альтернативного лечения.

Препарат содержит лактозу, поэтому его не следует применять пациентам с редкими наследственными формами непереносимости галактозы, недостаточностью лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Если во время применения целекоксиба возникают головокружение, вертиго или сонливость, следует воздержаться от управления автотранспортом или работы с другими механизмами.

Применение в период беременности или кормления грудью

Фертильность. Вследствие особенности механизма своего действия, НПВП, в том числе препараты с действующим веществом целекоксиб, могут вызвать задержку или повредить разрыва фолликула при овуляции у некоторых женщин сопровождается обратимым бесплодием. Поэтому рекомендуется отказаться от применения НПВП, включая препараты с действующим веществом целекоксиб, женщинам, планирующим беременность, или пациенткам, проходящих обследование по бесплодию.

Беременность. Задержка синтеза простагландинов может негативным образом повлиять на беременность. Согласно данным эпидемиологического исследования, существует риск выкидыша после приема на ранних сроках беременности ингибиторов синтеза простагландинов. Среди животных прием ингибиторов синтеза простагландинов приводит к пред- и постимплантационной гибели плода. Целекоксиб не следует применять на поздних сроках беременности, начиная с 30-й недели, поскольку может вызвать преждевременное закрытие артериального протока.

Исследований с участием беременных женщин не проводилось. Целекоксиб следует применять во время беременности только тогда, когда потенциальная польза от его применения превышает потенциальный риск для плода.

Исследований по оценке влияния целекоксиба на закрытие артериального протока у плода не проводилось. Поэтому не следует применять женщинам в III триместре беременности.

Схватки и роды. Влияние на схватки и роды у беременных женщин неизвестно.

Кормления грудью. Ограниченные данные свидетельствуют о наличии низкого уровня целекоксиба в грудном молоке. Рассчитаны средние суточные дозы лекарственного средства, полученного с грудным молоком, для младенцев составляли 10-40 мкг/кг/сутки, что составляет менее 1 % от рассчитанной по массе тела терапевтической дозы для двухлетнего ребенка. В сообщении о двух детей 17 и 22 месяца, которые находились на грудном вскармливании, не указано никаких побочных реакций.

Препарат следует с осторожностью применять в период кормления грудью.

Способ применения и дозы

Перед принятием решения о применении препарата следует тщательно взвесить потенциальную пользу и риск от применения препарата и других вариантов лечения.

Каждому отдельному пациенту следует применять минимальную эффективную дозу в течение кратчайшего периода времени в соответствии с целями лечения.

Препарат можно принимать независимо от приема пищи.

Остеоартрит. Для ослабления признаков и симптомов остеоартрита рекомендуемая доза составляет 200 мг в сутки однократно.

Ревматоидный артрит. Для ослабления признаков и симптомов ревматоидного артрита рекомендуемая доза составляет 100-200 мг дважды в сутки.

При необходимости применения целекоксиба в дозе 100 мг следует назначать препарат в необходимой дозировке или лекарственной форме.

Анкилозирующий спондилит. Для лечения признаков и симптомов анкилозирующего спондилита рекомендуемая доза составляет 200 мг в сутки однократно. При отсутствии эффекта через 6 недель лечения стоит попробовать применить суточную дозу 400 мг (по 1 капсуле 2 раза в сутки). При отсутствии эффекта через 6 недель применения препарата в дозе 400 мг в сутки лечения, скорее всего, является неэффективным, и следует рассмотреть возможность применения альтернативных видов лечения.

Лечение острой боли и первичной дисменореи. Начальная рекомендуемая доза составляет 400 мг. При необходимости в первый день можно применить дополнительную дозу препарата, которая составляет 200 мг. В последующие дни, при необходимости, рекомендованная доза составляет 200 мг 2 раза в сутки в случае необходимости.

Особые группы пациентов.

Печеночная недостаточность. Для пациентов с печеночной недостаточностью средней степени (класс В по шкале Чайлда-Пью) рекомендуемую суточную дозу препарата следует уменьшить на 50 %. Не рекомендуется применять целекоксиб пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью.

Пациенты с медленным метаболизмом субстратов изофермента CYP2C9. Следует с осторожностью применять целекоксиб пациентам с подтвержденным или заподозренным (на основе результатов исследования генотипа или анамнестических данных относительно других субстратов CYP2C9 (таких как варфарин, фенитоин)) медленным метаболизмом субстратов изофермента CYP2C9. Для пациентов с медленным метаболизмом (т.е. с геном CYP2C9*3/*3) следует рассмотреть возможность начать лечение с половины минимальной рекомендованной дозы. Для пациентов с медленным метаболизмом с ювенильным ревматоидным артритом следует рассмотреть возможность проведения альтернативного лечения.

Дети

Ревмоксиб, капсулы по 200 мг, не показан для применения детям.

Передозировка

О случаях передозировки препаратом не сообщалось. Известно, что применение доз до 2400 мг/сутки в течение 10 дней не привело к развитию серьезной токсичности. Симптомы, которые появляются после острой передозировки НПВП, обычно ограничиваются заторможенностью, сонливостью, тошнотой, рвотой и болью в эпигастральной области и в целом имеют обратимый характер при проведении поддерживающего лечения. Может возникнуть желудочно-кишечное кровотечение. Могут наблюдаться артериальная гипертензия, острая почечная недостаточность, угнетение дыхания и в редких случаях кома. При терапевтическом применении НПВП сообщали о развитии анафилактикоидных реакций, которые также могут возникать при передозировке.

При передозировке НПВП пациентам следует проводить симптоматическое и поддерживающее лечение. Специфических антидотов не существует. Информации по выводу целекоксиба путем гемодиализа не получено, но, несмотря на его высокую степень связывания с белками плазмы крови (> 97 %), маловероятно, что диализ будет полезным в случае передозировки. В течение 4 часов после приема препарата пациентам с симптомами передозировки или при значительной передозировке можно спровоцировать рвоту и/или назначить активированный уголь (60-100 г взрослым) и/или осмотическое слабительное. Из-за высокой степени связывания препарата с белками плазмы крови форсированный диурез, ощелачивание мочи, гемодиализ или гемоперфузии могут быть неэффективными.

Побочные реакции

Существуют данные о возможности развития следующих побочных реакций.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: сухость во рту, стоматит, тошнота, рвота, запор, дисфагия, отрыжка, боль в животе, диарея, диспепсия, метеоризм, эзофагит, гастрит, гастроэнтерит, гастроэзофагеальный рефлюкс, геморрой, дивертикулит, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, мелена, тенезмы, кишечная непроходимость, перфорация кишечника, желудочно-кишечное кровотечение, колит с кровотечением, перфорация пищевода, панкреатит, илеус.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальная гипертензия, стенокардия, в том числе нестабильная стенокардия, заболевания коронарных артерий, в том числе атеросклероз коронарных артерий, инфаркт миокарда, ощущение усиленного сердцебиения, тахикардия, синусовая брадикардия, обморок, застойная сердечная недостаточность, недостаточность аортального клапана, фибрилляция желудочков, эмболия легочной артерии, нарушение мозгового кровообращения, периферическая гангрена, тромбофлебит, васкулит, тромбоз глубоких вен.

Со стороны центральной и периферической нервной системы: головная боль, головокружение, мигрень, судороги в ногах, гипертонус, атаксия, асептический менингит, гипестезия, агевзия, аносмия, парестезии, инфаркт головного мозга, внутримозговое кровоизлияние.

Со стороны органов зрения: плавающие помутнения стекловидного тела, конъюнктивальное кровоизлияние, конъюнктивит.

Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата: лабиринтит.

Со стороны психики: склонность к суициду, галлюцинации.

Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата: глухота, шум в ушах.

Со стороны печени и желчевыводящей системы: нарушение функции печени, отклонения от нормы печеночных проб, повышение уровня АЛТ, повышение уровня АСТ, желчекаменная болезнь, гепатит, мгновенный гепатит, некроз печени, желтуха, печеночная недостаточность.

Нарушение метаболизма и питания: повышение уровня азота мочевины крови, повышение уровня КФК, гиперхолестеринемия, гипергликемия, гипокалиемия, гиперкалиемия, повышение уровня небелкового азота, увеличение содержания креатинина, повышение уровня щелочной фосфатазы, увеличение массы тела, гипогликемия, гипонатриемия, гипернатриемия.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: артралгия, артроз, миалгия, синовит, тендинит, эпикондилит, разрыв сухожилия.

Со стороны психики: анорексия, тревожность, повышение аппетита, депрессия, нервозность, сонливость, бессонница.

Со стороны крови и лимфатической системы: анемия, экхимозы, носовое кровотечение, тромбоцитопения, агранулоцитоз, апластическая анемия, панцитопения, лейкопения.

Со стороны дыхательной системы: инфекции верхних дыхательных путей, фарингит, ринит, синусит, бронхит, бронхоспазм, обострение бронхоспазма, кашель, одышка, ларингит, пневмония.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: сыпь, алопеция, дерматит, реакция фоточувствительности, зуд, эритематозные высыпания, макулопапулезные высыпания, изменения со стороны кожи, сухость кожи, повышенное потоотделение, крапивница, мультиформная эритема, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, сыпь, сопровождающаяся эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром или синдром повышенной чувствительности).

Нарушения в месте применения препарата: целлюлит, контактный дерматит.

Со стороны мочевыделительной системы: альбуминурия, цистит, дизурия, гематурия, учащенное мочеиспускание, камни в почках.

Со стороны почек: острая почечная недостаточность, интерстициальный нефрит, нефротический синдром.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: киста яичника, менструальные расстройства, влияние на фертильность (см. раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Общие: боль в спине, периферические отеки, случайная травма / травматизация, обострение аллергии, аллергическая реакция, боль в груди, генерализованные отеки, отек лица, быстрая утомляемость, повышение температуры тела (гипертермия), приливы, гриппоподобные симптомы, боль (в том числе периферический), сепсис, внезапный летальный исход, анафилактоидные реакции, ангионевротический отек, альвеолярный остит.

Лабораторные показатели: увеличение активированного частичного тромбопластинового времени, бактериурия, увеличение содержания мочевой кислоты в крови, повышение гематокрита, снижение уровня гемоглобина,

наличие протеинурии, отклонения от нормы показателей общего анализа мочи, снижение содержания тестостерона в крови.

Срок годности

3 года.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 10 капсул в блистере, по 1 блистеру в пачке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

ПАО «Киевмедпрепарат».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Украина, 01032, г. Киев, ул. Саксаганского, 139.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).