

## **Состав**

*действующее вещество:* celecoxib;

1 капсула содержит целекоксиб 100 мг;

*другие составляющие:* лактоза, моногидрат; повидон; кремния диоксид коллоидный безводный; натрия лаурилсульфат; натрия кроскармеллоза; стеарат магния;

состав капсулы: желатин, лаурилсульфат натрия, титана диоксид (E171).

## **Лекарственная форма**

Капсулы.

*Основные физико-химические свойства:*

капсулы по 100 мг: белые или почти белые желатиновые капсулы с надписью «СС» на крышке и «100» на корпусе капсулы черными чернилами, содержащими гранулированный порошок белого или почти белого цвета.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Нестероидные противовоспалительные и противоревматические средства.  
Коксибы. Код АТХ M01A H01.

## **Фармакодинамика**

Целекоксиб является пероральным селективным ингибитором циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) в клиническом диапазоне дозировки (200–400 мг/сут). У здоровых добровольцев в этом диапазоне дозировки не наблюдалось статистически значимого угнетения ЦОГ-1 (оцениваемого как угнетение *ex vivo* образования тромбоксана B<sub>2</sub> [TxB<sub>2</sub>]).

Циклооксигеназа отвечает за образование простагландинов. Были обнаружены две ее изоформы, ЦОГ-1 и ЦОГ-2. ЦОГ-2 является изоформой фермента, которая индуцируется стимулами воспаления, и является главным фактором синтеза простаноидных медиаторов боли, воспаления и лихорадки. ЦОГ-2 также задействована в процессе овуляции, имплантации и закрытии артериального протока, регуляции функции почек и функций центральной нервной системы (причинение лихорадки, боли и когнитивная функция). Также она может играть роль в заживлении язв. ЦОГ-2 была обнаружена в тканях вокруг язв желудка у

человека, но его значение для заживления язв не установлено.

Различия в антитромбоцитарной активности между некоторыми нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), ингибирующими ЦОГ-1, и селективными ингибиторами ЦОГ-2 может иметь клиническое значение для пациентов с риском возникновения тромбоемболических реакций. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 уменьшают образование системного (и потому, вероятно, эндотелиального) простаглицлина, не влияя на тромбоцитарный тромбоксан.

Целекоксиб является пиразолом с замещенным диариллом, химически похожим на другие неариламиновые сульфонамиды (например тиазиды, фуросемиды), но отличаются от ариламиновых сульфонамидов (например сульфаметоксазола и других сульфонамидных антибиотиков).

После введения высоких доз целекоксиба наблюдалось дозозависимое влияние на образование ТхВ2. Однако у здоровых пациентов в небольших исследованиях применение многократных доз 600 мг 2 раза в сутки (втрое больше максимальной рекомендованной дозы) целекоксиб не влиял на агрегацию тромбоцитов и время кровотечения по сравнению с плацебо.

Для подтверждения эффективности и безопасности препарата при лечении остеоартрита, ревматоидного артрита и анкилозирующего спондилита было проведено несколько исследований.

Применение целекоксиба для лечения воспаления и боли при остеоартрите колена и тазобедренного сустава оценивалось примерно у 4200 пациентов в исследованиях, контролируемых с помощью плацебо и активного препарата, продолжительностью до 12 недель. Препарат также оценивался для лечения воспаления и боли при ревматоидном артрите примерно у 2100 пациентов в исследованиях, контролируемых с помощью плацебо и активного препарата, продолжительностью до 24 недель. Суточные дозы целекоксиба 200–400 мг обеспечивали обезболивание в течение 24 ч с момента приема препарата. Целекоксиб оценивался для симптоматического лечения анкилозирующего спондилита у 896 пациентов в исследованиях, контролируемых с помощью плацебо и активного препарата, продолжительностью до 12 недель. Целекоксиб в дозах 100 мг 2 раза в сутки, 200 мг в сутки, 200 мг 2 раза в сутки и 400 мг в сутки в этих исследованиях показал значительное облегчение боли, снижение общей активности заболевания и улучшение функционирования при анкилозирующем спондилите.

При проведении рандомизированных двойных слепых контролируемых исследований, предусматривающих проведение эндоскопического обследования верхних отделов пищеварительного тракта (ТТ), с участием пациентов, у которых

на начальном этапе язв не было (целекоксиб назначали в дозах 50–400 мг 2 раза в сутки). В эндоскопических исследованиях продолжительностью 12 недель целекоксиб (в дозах 100–800 мг/сут) представлял значительно меньший риск образования язв желудка и двенадцатиперстной кишки по сравнению с напроксеном (1000 мг/сут) и ибупрофеном (2400 мг/сут). Эти данные не согласовывались при сравнении с диклофенаком (150 мг/сут). В двух двенадцатинедельных исследованиях процент пациентов с язвами желудка и двенадцатиперстной кишки, выявленными с помощью эндоскопии, существенно не отличался у пациентов, получавших плацебо и целекоксиб в дозах 200 и 400 мг 2 раза в сутки.

В проспективном длительном исследовании безопасности отдаленных результатов (продолжительностью от 6 до 15 месяцев) пациентов с остеоартритом и пациентов с ревматоидным артритом получали целекоксиб в дозе 400 мг 2 раза в сутки (в 4 и 2 раза больше доз, рекомендованных при остеоартрите), ибупрофен 800 мг 3 раза в день или диклофенак 75 мг 2 раза в день (терапевтические дозы для обоих препаратов). 22% участников принимали сопутствующие низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (325 мг/сут) главным образом для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Относительно основной конечной точки осложненной язвы (определявшейся как желудочно-кишечное кровотечение, перфорация или обструкция) целекоксиб почти не отличался от ибупрофена или диклофенака. Также для объединенной группы, принимавшей НПВС, статистически значимой разницы для осложненных язв не было (относительный риск 0,77, доверительный интервал (ДИ) 95% 0,41–1,46 исходя из всей продолжительности исследования). Для комбинированной конечной точки, осложненные и симптоматические язвы, частота возникновения была значительно ниже в группе, получавшей целекоксиб, по сравнению с группой, получавшей НПВС (относительный риск 0,66, ДИ 95% 0,45–0,97), но не между целекоксибом и диклофенаком. У пациентов, получавших целекоксиб и сопутствующие низкие дозы ацетилсалициловой кислоты, в 4 раза чаще развивались осложненные язвы по сравнению с теми, которые принимали только целекоксиб. Частота появления клинически значимого снижения уровня гемоглобина (> 2 г/дл), подтвержденного повторными анализами, была значительно ниже у пациентов, получавших целекоксиб, по сравнению с группой, получавшей НПВС (относительный риск 0,29, ДИ 95% 0,17–0,48). Значительно более низкая частота возникновения этого явления при приеме целекоксиба сохранялась как при одновременном применении ацетилсалициловой кислоты, так и без нее.

В проспективном рандомизированном исследовании безопасности продолжительностью 24 недели с участием пациентов в возрасте 60 лет или с наличием в анамнезе язв желудка и двенадцатиперстной кишки (пациентов,

принимавших ацетилсалициловую кислоту, исключали) процент пациентов со снижением уровня гемоглобина (/2) (10%) вследствие подтвержденных или возможных нарушений со стороны пищеварительного тракта был ниже у пациентов, получавших целекоксиб в дозе 200 мг 2 раза в сутки (N = 2238), по сравнению с пациентами, получавшими диклофенак пролонгированного действия в дозе 75 мг 2 раза в сутки плюс омепразол в дозе 20 мг 1 раз в сутки (N = 2246) (0,2% по сравнению с 1,1% для этиологии, связанной с нарушениями со стороны пищеварительного тракта,  $p = 0,004$ ; 0,4% по сравнению с 2,4% для возможной этиологии, связанной с нарушениями со стороны пищеварительного тракта,  $p=0,0001$ ). Частота клинических проявлений осложнений со стороны пищеварительного тракта, таких как перфорация, обструкция или кровотечение, была очень низкой, при чем отличий между группами лечения не было (4-5 на группу).

**Кардиоваскулярная безопасность:** длительные исследования с участием пациентов со спорадическими аденоматозными полипами

При проведении исследований с применением целекоксиба, в которых участвовали пациенты со спорадическими аденоматозными полипами. В одном из исследований (исследование 1) было зафиксировано дозозависимое повышение комбинированной конечной точки – кардиоваскулярной смерти, инфаркта миокарда или инсульта (подтвержденные) при приеме целекоксиба по сравнению с плацебо в течение 3 лет лечения. В другом исследовании (исследование 2) не было продемонстрировано статистически значимого повышения риска появления той же комбинированной конечной точки.

В исследовании 1 относительные риски по сравнению с плацебо для комбинированной конечной точки (подтвержденной) – кардиоваскулярной смерти, инфаркта миокарда или инсульта – составляли 3,4 (ДИ 95% 1,4–8,5) при применении 400 мг целекоксиба дважды в сутки, 1,8 (ДИ 95% 1,1–7,2) при применении 200 мг целекоксиба 2 раза в сутки. Кумулятивные уровни для этой комбинированной конечной точки в течение периода более 3 лет составляли 3,0% (20/671 пациент) и 2,5% (17/685 пациентов), соответственно по сравнению с 0,9% (6/679 пациентов) для плацебо. Повышение значений для обеих групп, принимавших целекоксиб, по сравнению с плацебо были, главным образом, обусловлены инфарктом миокарда.

В исследовании 2 относительный риск по сравнению с плацебо для той же комбинированной конечной точки (подтвержденной) был равен 1,2 (ДИ 95% 0,6–2,4) при применении 400 мг целекоксиба 1 раз в сутки по сравнению с плацебо. Кумулятивные уровни для этой комбинированной конечной точки в течение более 3 лет составляли 2,3% (21/933 пациента) и 1,9% (12/628

пациентов) соответственно. Частота инфаркта миокарда (подтвержденная) составляла 1,0% (9/933 пациентов) при применении 400 мг целекоксиба 1 раз в сутки и 0,6% (4/628 пациентов) при применении плацебо.

Данные, полученные в результате длительного исследования профилактики болезни Альцгеймера, не показали значительного повышения кардиоваскулярного риска при приеме 200 мг целекоксиба 2 раза в сутки по сравнению с плацебо. Относительный риск по сравнению с плацебо для аналогичной комбинированной точки (кардиоваскулярная смерть, инфаркт миокарда или инсульт) составил 1,14 (ДИ 95% 0,61–2,12) при приеме 200 мг целекоксиба 2 раза в сутки. Частота инфаркта миокарда составляла 1,1% (8/717 пациентов) при приеме 200 мг целекоксиба 2 раза в сутки и 1,2% (13/1070 пациентов) при применении плацебо.

### **Фармакокинетика**

Ранселекс хорошо всасывается, концентрация в плазме крови достигает максимального уровня примерно через 2–3 часа. Прием с пищей (с высоким содержанием жиров) задерживает всасывание примерно в 1 час.

Выводится целекоксиб главным образом посредством метаболизма. В неизменном состоянии с мочой выделяется менее 1% дозы. Индивидуальная вариабельность параметров экспозиции целекоксиба может отличаться в 10 раз. В терапевтическом диапазоне дозировка целекоксиб демонстрирует независимую от дозы и времени фармакокинетику. Связывание с белками плазмы крови составляет около 97% при терапевтической плазменной концентрации и препарат практически не связывается с эритроцитами. Период полувыведения составляет 8–12 часов. Равновесная концентрация в плазме крови достигается в течение 5 дней. Фармакологическая активность свойственна исходному препарату. Основные метаболиты, обнаруженные в кровообращении, не имели активности против ЦОГ-1 и ЦОГ-2, которую можно было бы определить.

Целекоксиб метаболизируется главным образом с участием цитохрома P450 2C9. Три его метаболита, обнаруженные в плазме крови человека (первичный спирт, соответствующая карбоновая кислота и конъюгат глюкуронида) неактивен в отношении ингибирования ЦОГ-1 и ЦОГ-2.

Активность цитохрома P450 2C9 снижена у лиц с генетическим полиморфизмом, что приводит к снижению активности этого фермента, например, у лиц с гомозиготным полиморфизмом фермента CYP2C9\*3.

В фармакокинетическом исследовании применение 200 мг целекоксиба 1 раз в сутки здоровыми добровольцами, генотипированными как CYP2C9\*1/\*1, CYP2C9\*1/\*3 или CYP2C9\*3/\*3, медиана C<sub>max</sub> и AUC<sub>0-24</sub> целекоксиба в день. 4 и в 7 раз больше у пациентов, генотипированных как CYP2C9\*3/\*3, по сравнению с другими генотипами. В трех отдельных исследованиях приема однократных доз, в которых приняли участие всего 5 пациентов, генотипированных как CYP2C9\*3/\*3, значение AUC<sub>0-24</sub> однократной дозы почти в 3 раза превышало этот показатель у пациентов с нормальным метаболизмом. Установлено, что гомозигота генотипа \*3/\*3 встречается с частотой 0,3-1 % среди разных этнических групп.

Применение целекоксиба пациентам с известной или ожидаемой пониженной активностью CYP2C9, основанной на предыдущем анамнезе/опыте применения других субстратов CYP2C9, следует проводить осторожно.

Клинически значимых отличий фармакокинетических параметров целекоксиба между пациентами пожилого возраста, принадлежащими к афроамериканцам, и пациентами европеоидной расы не выявлено.

Плазменные концентрации целекоксиба почти на 100% повышаются у женщин пожилого возраста (>65 лет).

По сравнению с пациентами с нормальной функцией печени, у пациентов с легким нарушением функции печени значение C<sub>max</sub> целекоксиба повышается в среднем на 53%, а значение AUC – на 26%. У пациентов с умеренным нарушением функции печени эти показатели составляют 41% и 146% соответственно. Метаболическая способность у пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени лучше коррелировала с их показателями альбумина. У пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени (с уровнем альбумина в сыворотке крови 25-35 г/л) лечение следует начинать с половины рекомендуемой дозы. Пациенты с тяжелым нарушением функции печени (сывороточный альбумин < 25 г/л) не участвовали в исследованиях, поэтому этой группе пациентов целекоксиб противопоказан.

Опыт применения целекоксиба пациентам с нарушением функции почек незначителен. Фармакокинетика целекоксиба не исследовалась у пациентов с нарушением функции почек, но маловероятно, чтобы она существенно изменялась. Таким образом, при лечении пациентов с нарушением функции почек следует проявлять осторожность. Применение препарата при тяжелом нарушении функции почек противопоказано.

## **Показания**

Симптоматическая терапия остеоартрита, ревматоидного артрита и анкилозирующего спондилита.

## **Противопоказания**

- Гиперчувствительность (например, анафилактические реакции и серьезные кожные реакции) к целекоксибу или любым компонентам лекарственного средства.
- Повышенная чувствительность к сульфаниламидам.
- Активная пептическая язва или кровотечение из желудочно-кишечного тракта.
- Астма, острый ринит, носовые полипы, ангионевротический отек, крапивница или другие аллергические реакции после приема ацетилсалициловой кислоты или нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), включая ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), в анамне.
- применение во время беременности и кормления грудью.
- применение женщинам репродуктивного возраста, которые не используют эффективный метод контрацепции.
- нарушение функции печени тяжелой степени (уровень альбумина в сыворотке крови  $< 25$  г/л или оценка по шкале Чайлда - Пью  $\geq 10$ ).
- нарушение функции почек тяжелой степени (установлен клиренс креатинина  $< 30$  мл/мин).
- воспалительные заболевания кишечника.
- застойная сердечная недостаточность (класс II-IV по критериям Нью-Йоркской ассоциации кардиологов NYHA (New York Heart Association)).
- диагностированная ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических артерий и/или цереброваскулярное заболевание.
- применение после проведения хирургической операции по аортокоронарному шунтированию (см. раздел «Особенности применения»);

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

### Фармакодинамические взаимодействия

У пациентов, получающих варфарин или другие антикоагулянты, антикоагулянтную активность следует контролировать особенно внимательно в течение первых дней применения целекоксиба и при изменении его дозы, поскольку у этих пациентов повышен риск возникновения кровотечения. Поэтому у пациентов, принимающих пероральные антикоагулянты, следует часто проверять протромбиновое время и международное нормализованное отношение (МНО), в частности, в течение первых дней применения целекоксиба

или при изменении его дозы.

Сообщалось о кровотечениях (иногда летальных) в связи с увеличением протромбинового времени, преимущественно у пациентов пожилого возраста, а также у пациентов, одновременно применяющих целекоксиб и варфарин.

НПВС способны уменьшать эффект антигипертензивных средств, включая ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонисты рецептора ангиотензина II, диуретики и  $\beta$ -блокаторы. Риск возникновения ОПН, обычно обратимой, повышается у некоторых пациентов с нарушением функции почек (например у пациентов с дегидратацией или у пациентов пожилого возраста), когда ингибиторы АПФ или антагонисты рецептора ангиотензина II назначаются в комбинации с НПВС, включая целекоксиб. Поэтому такую комбинированную терапию следует назначать с осторожностью, особенно пациентам пожилого возраста. Пациентам следует иметь адекватную гидратацию. После начала сопутствующей терапии, а затем периодически следует контролировать функцию почек.

По данным клинического исследования длительностью 28 дней с участием пациентов с артериальной гипертензией I и II стадии, контролируемой с помощью лизиноприла, прием целекоксиба в дозе 200 мг 2 раза в сутки не приводил к клинически значимому повышению среднего суточного показателя диастолического или систолического давления при сравнении. плацебо, что определялось в течение суточного амбулаторного мониторинга АД. Среди пациентов, получавших целекоксиб в дозе 200 мг 2 раза в сутки, 48% были расценены как невосприимчивые к лизиноприлу на последнем посещении клиники (что определялось как диастолическое давление, измеренное с помощью манжеты,  $> 90$  мм рт. ст. или повышение диаксила), измеренного с помощью манжеты, на  $> 10\%$  (по сравнению с начальным уровнем). В группе плацебо таких пациентов было 27%, и это различие было статистически значимым.

Считается, что сопутствующий прием НПВС и циклоспорина или такролимуса усиливает нефротоксический эффект последних. При комбинированном применении целекоксиба и любого из препаратов следует контролировать функцию почек.

Ранселекс можно применять с низкими дозами ацетилсалициловой кислоты, но он не заменяет ее в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Как и при применении других НПВС, в данной информации по результатам клинических исследований отмечался повышенный риск образования язв пищеварительного тракта или других желудочно-кишечных осложнений при сопутствующем применении низких доз ацетилсалициловой кислоты по сравнению с



монотерапией целекоксибом.

## Фармакокинетические взаимодействия

### *Воздействие целекоксиба на другие препараты*

Целекоксиб является ингибитором CYP2D6. При сопутствующем применении целекоксиба могут повышаться концентрации плазменных препаратов, которые являются субстратами этого фермента. Сообщалось о повышении плазменной концентрации декстрометорфана в 2,6 раза и метопролола – в 1,5 раза при одновременном применении 200 мг целекоксиба два раза в день. Примерами препаратов, метаболизирующихся с помощью CYP2D6, являются антидепрессанты (трициклические и ингибиторы обратного захвата серотонина), нейролептики, противоаритмические средства и т.д. В начале лечения целекоксибом, при повышении дозы или прекращении лечения, может потребоваться снижение дозы субстратов CYP2D6, которые титруются индивидуально.

Исследования *in vitro* выявили потенциал целекоксиба ингибировать метаболизм, катализированный CYP2C19. Клиническое значение этих данных *in vitro* неизвестно. Среди примеров препаратов, метаболизм которых происходит с помощью CYP2C19 – диазепам, циталопрам и имипрамин.

В исследовании взаимодействия целекоксиб не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику пероральных контрацептивов (норэтистерон 1 мг/этинилэстрадиол 35 мкг).

Целекоксиб не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику толбутамида (субстрата CYP2C9) или глибенкламида.

У пациентов с ревматоидным артритом целекоксиб не оказывал статистически значимого влияния на фармакокинетику (плазменный и почечный клиренс) метотрексата (в дозе для лечения ревматических заболеваний). Однако при комбинированном применении этих двух средств следует проводить надлежащий мониторинг токсичности, связанной с применением метотрексата.

У здоровых добровольцев одновременное применение целекоксиба 200 мг 2 раза в сутки и лития 450 мг 2 раза в сутки приводило к повышению значения максимальной концентрации в плазме крови (C<sub>max</sub>) в среднем на 16 %, а значение площади под кривой «концентрация – время» (AUC) – на 18%. Поэтому в начале применения целекоксиба или при его отмене следует внимательно наблюдать за состоянием пациентов, получающих препараты лития.

### *Воздействие других препаратов на Ранселекс*

У пациентов со слабым метаболизмом CYP2C9 и повышенной системной экспозицией цефекоксиба сопутствующее лечение ингибиторами CYP2C9 может привести к дальнейшему повышению экспозиции цефекоксиба. Пациентам со слабым метаболизмом CYP2C9 не следует назначать подобные комбинации.

Поскольку метаболизм цефекоксиба происходит главным образом с помощью CYP2C9, пациентам, получающим флуконазол, следует назначать половину рекомендуемой дозы. Одновременное применение однократной дозы цефекоксиба 200 мг и флуконазола 200 мг 1 раз в сутки сильнодействующего ингибитора CYP2C9 приводило к повышению значения  $C_{max}$  цефекоксиба в среднем на 60%, а значение AUC – на 130%. Одновременное применение индукторов CYP2C9, таких как рифампицин, карбамазепин и барбитураты, может снизить плазменные концентрации цефекоксиба.

Воздействия кетоконазола или антацидных средств на фармакокинетику цефекоксиба не наблюдалось.

## Дети

Взаимодействие с другими лекарственными средствами изучалось только у взрослых.

## **Особенности применения**

Сердечно-сосудистые тромботические явления. Клинические исследования нескольких селективных и неселективных ингибиторов ЦОГ-2 группы НПВС длительностью до 3 лет продемонстрировали повышенный риск возникновения серьезных побочных тромботических явлений, в том числе инфаркта миокарда и инсульта, которые могут быть летальными. Из имеющихся данных неясно, риск развития тромботических сердечно-сосудистых осложнений подобен при применении всех НПВС. Относительное повышение частоты серьезных тромботических сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с частотой на начальном уровне, которое связывается с применением НПЗ, происходит как у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и факторами риска их возникновения, так и у пациентов без таких заболеваний и факторов. Однако пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями или факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний имели еще более высокую абсолютную частоту серьезных тромботических сердечно-сосудистых осложнений. В некоторых наблюдениях было установлено, что этот повышенный риск серьезных тромботических сердечно-сосудистых осложнений появлялся уже на первых неделях лечения. Повышение риска тромботических сердечно-сосудистых осложнений наиболее стабильно наблюдалось при применении препарата в

более высоких дозах.

В клиническом исследовании APC (профилактика аденомы путем применения целекоксиба) наблюдалось повышение риска примерно в три раза относительно комбинированной конечной точки (смерти из-за сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркта миокарда или инсульта) в группах лечения целекоксибом в дозе 400 мг дважды в сутки и в дозе 20 мг дважды в сутки по сравнению с плацебо. Такое повышение риска в обеих группах применения целекоксиба по сравнению с группой плацебо главным образом явилось следствием повышения частоты возникновения инфаркта миокарда.

По заключению контролируемого клинического исследования «Перспективное рандомизированное оценивание комплексной безопасности целекоксиба по сравнению с ибупрофеном или напроксеном (PRECISION)» относительно относительного риска возникновения сердечно-сосудистых тромботических явлений, ассоциированных с ингибитором ЦОГ-2 целекоксибом по сравнению с таким при применении несе был не менее эффективен, чем напроксен и ибупрофен.

Для минимизации потенциального риска побочных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов, применяющих НПВС, следует использовать минимальную эффективную дозу в течение кратчайшего возможного периода лечения. Врачи и пациенты должны внимательно наблюдать развитие таких реакций на протяжении всего курса лечения даже в случае отсутствия в прошлом симптомов со стороны сердечно-сосудистой системы. Следует сообщить пациентам о симптомах серьезных побочных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы и о мерах, которые необходимо принять при их возникновении.

Прямые доказательства того, что одновременное применение аспирина уменьшает повышенный риск серьезных тромботических сердечно-сосудистых осложнений, связанных с применением НПВС, отсутствуют. Одновременное применение аспирина и НПВС, такого как Ранселекс, повышает риск серьезных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта (см. раздел «Особенности применения», подраздел «Желудочно-кишечное кровотечение, возникновение язв и перфорации»).

В исследовании CLASS суммарные показатели Каплана-Майера через 9 месяцев при периферическом отеке у пациентов, получавших целекоксиб в дозе 400 мг дважды в сутки, ибупрофен в дозе 800 мг трижды в сутки и диклофенак в дозе 75 мг дважды в сутки, %, 6,9% и 4,7% соответственно. По данным исследования CLASS, частота возникновения артериальной гипертензии у пациентов, получавших целекоксиб, ибупрофен и диклофенак, составила 2,4%, 4,2% и 2,5%

соответственно.

Состояние после хирургической операции по аортокоронарному шунтированию. В двух крупных контролируемых клинических исследованиях применение селективного к ЦОГ-2 НПВС для контроля боли в первые 10–14 дней после аортокоронарного шунтирования была выявлена повышенная частота случаев инфаркта миокарда и инсульта. Применение НПВС при аортокоронарном шунтировании противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Пациенты после инфаркта миокарда. В ходе наблюдательных исследований, согласно Датскому национальному реестру, было продемонстрировано, что пациенты, применявшие НПВС в период после инфаркта миокарда, имели повышенный риск повторного инфаркта, летального исхода, вызванного сердечно-сосудистыми заболеваниями, и летального исхода по какой-либо причине, начиная с первой недели лечения. В той же когорте среди пациентов, применявших НПВС, частота летального исхода в первый год после инфаркта миокарда составляла 20 случаев на 100 человеко-лет по сравнению с 12 случаями на 100 человеко-лет среди пациентов, не применявших НПВС. Хотя абсолютное количество летальных исходов уменьшается после первого года после инфаркта миокарда, анализ результатов по крайней мере четырех последующих лет последующего наблюдения продемонстрировал, что повышенный относительный риск летальных исходов у пациентов, применяющих НПВС, сохраняется.

Следует избегать применения целекоксиба пациентам с недавним инфарктом миокарда, кроме случаев, когда ожидается, что польза от лечения будет превалировать риск рецидива тромботического сердечно-сосудистого осложнения. Если целекоксиб применяют пациентам с недавним инфарктом миокарда, следует наблюдать пациента на предмет появления признаков сердечной ишемии.

Желудочно-кишечное кровотечение, возникновение язв и перфорации. НПВС, в том числе Ранселекс, вызывают серьезные побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта, включая воспаление, кровотечение, образование язвы, перфорацию пищевода, желудка, тонкого и толстого кишечника, которые могут быть летальными. Эти серьезные побочные реакции могут возникнуть в любое время у пациентов, применявших целекоксиб с предыдущими симптомами или без них. Только у 1 из 5 пациентов развитие серьезных побочных реакций в верхнем отделе желудочно-кишечного тракта при лечении НПВС сопровождается клиническими проявлениями. Приблизительно у 1% пациентов, применявших целекоксиб в течение 3–6 месяцев, и примерно у 2–4% пациентов, применявших целекоксиб в течение одного года, наблюдались язвы верхних

отделов желудочно-кишечного тракта, тяжелые кровотечения или перфорации, обусловленные применением НПВС. Однако даже кратковременная терапия НПВС связана с риском.

Факторы риска желудочно-кишечного кровотечения, возникновение язв и перфорации. Пациенты с наличием в анамнезе случаев пептической язвы и/или желудочно-кишечного кровотечения, принимавших НПВС, имели более чем в 10 раз более высокий риск возникновения желудочно-кишечного кровотечения по сравнению с пациентами без таких факторов риска. Другие факторы, повышающие риск возникновения желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, применяющих НПВС, включают длительную продолжительность лечения НПВС, одновременный пероральный прием кортикостероидов, аспирин, антикоагулянтов или селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, курение табак. состояние здоровья. Большинство сообщений о летальных побочных реакциях со стороны желудочно-кишечного тракта, поступавших после выхода препарата на рынок, было зарегистрировано у пациентов пожилого возраста или у ослабленных пациентов. Кроме того, пациенты с прогрессирующим заболеванием печени и коагулопатией имеют повышенный риск развития желудочно-кишечного кровотечения.

В исследовании CLASS частота осложненной и симптоматической язвы у всех пациентов через 9 месяцев составила 0,78%, а в подгруппе пациентов, принимавших низкие дозы ацетилсалициловой кислоты – 2,19%. У пациентов в возрасте от 65 лет частота случаев составляла 1,40% через 9 месяцев и 3,06% при одновременном применении ацетилсалициловой кислоты.

Стратегия минимизации рисков со стороны желудочно-кишечного тракта у пациентов, применяющих НПВС:

- применять низкую эффективную дозу препарата в течение кратчайшего возможного периода;
- избегать применения более чем одного НПВС одновременно;
- избегать применения пациентам группы высокого риска, за исключением случаев, когда ожидается, что польза будет превалировать повышенный риск возникновения кровотечения. У таких пациентов, а также у пациентов с активным желудочно-кишечным кровотечением следует рассмотреть возможность применения альтернативных препаратов вместо НПВС;
- постоянно наблюдать за пациентом по признакам и симптомам образования язвы желудочно-кишечного тракта и/или кровотечения во время терапии НПВС;
- в случае подозрения на серьезную побочную реакцию со стороны желудочно-кишечного тракта следует немедленно приступить к

обследованию и лечению, прекратить применение целекорсиба до того момента, пока серьезная побочная реакция со стороны желудочно-кишечного тракта не будет исключена;

- при одновременном применении низких доз аспирина для профилактики сердечно-сосудистых осложнений следует проводить более тщательный мониторинг состояния пациентов на предмет признаков желудочно-кишечного кровотечения (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий).

*Гепатотоксичность.* Повышение уровней аланинаминотрансферазы или аспартатаминотрансферазы (в 3 раза или более выше верхнего предела нормы) было зарегистрировано примерно у 1% пациентов, применявших НПВС, в клинических исследованиях. Кроме того, зарегистрированы редкие, иногда летальные случаи тяжелого нарушения функции печени, включая фульминантный гепатит, некроз печени и печеночную недостаточность.

Повышение уровней аланинаминотрансферазы или аспартатаминотрансферазы (менее чем в 3 раза выше верхней границы нормы) может наблюдаться у до 15% пациентов, применяющих НПВС, включая целекоксиб.

Во время контролируемых клинических исследований целекоксиба количество случаев незначительного повышения (превышение верхнего предела нормы в 1,2 – 3 раза) уровней ферментов, связанных с функцией печени, составило 6% у пациентов, применявших целекоксиб, и 5% у пациентов, которые получали плацебо, при этом примерно у 0,2% пациентов, применявших целекоксиб, и 0,3% пациентов, принимавших плацебо, наблюдали значительное повышение уровней аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы.

Пациентов следует проинформировать о симптоматике гепатотоксичности (например, тошнота, повышенная утомляемость, летаргия, диарея, зуд, желтуха, болезненность в правом подреберье и гриппоподобные симптомы). В случае появления клинических признаков и симптомов, свидетельствующих о заболеваниях печени, или возникновении системных проявлений заболевания (например, эозинофилия, сыпь и др.), применение целекоксиба следует немедленно прекратить и провести клиническое обследование пациента.

*Артериальная гипертензия.* Применение НПВС, в том числе целекоксиба, может привести к развитию артериальной гипертензии или ужесточению уже имеющейся артериальной гипертензии, и в каждом случае возможно повышение частоты побочных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы. У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, диуретики группы тиазидов или петлевые диуретические средства, может наблюдаться нарушение ответа на эти лекарственные средства при применении НПВС (см. раздел «Взаимодействие с

другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Следует осуществлять мониторинг артериального давления во время начала лечения НПВС и курса терапии.

Сердечная недостаточность и отек. Цель - анализ группы по совместному анализу антитромбоцитарной терапии (Trialists' Collaboration) результатов рандомизированных контролируемых исследований коксиба и традиционных НПВС продемонстрировал приблизительно двукратное повышение показателя госпитализации в связи с сердечной недостаточностью у пациентов, получавших селективные и неселективные ЦОГ-2 у пациентов, применявших неселективные НПВС, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Согласно Датскому национальному реестру у пациентов с сердечной недостаточностью применение НПВС повышало риск инфаркта миокарда, госпитализации в связи с сердечной недостаточностью и летального исхода.

Кроме того, у некоторых пациентов, применявших НПВС, наблюдали задержку жидкости и отек. Применение Ранселекса может ослаблять сердечно-сосудистые эффекты нескольких лекарственных средств, используемых для лечения этих заболеваний (например диуретики, ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина) (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий).

В исследовании CLASS суммарная частота развития периферических отеков, рассчитанная по методу Каплана-Майера, после 9 месяцев применения целекоксиба в дозе 400 мг 2 раза в сутки (что было в 4 и 2 раза больше дозы, рекомендованной для лечения остеоартрита и ревматоида), ибупрофена в дозе 800 мг 3 раза в сутки и диклофенака в дозе 75 мг 2 раза в сутки составила 4,5%, 6,9% и 4,7% соответственно.

Следует избегать применения целекоксиба пациентам с тяжелой сердечной недостаточностью, за исключением случаев, когда ожидается, что польза от лечения будет превосходить риск осложнения сердечной недостаточности. Если целекоксиб применяют пациентам с тяжелой сердечной недостаточностью, следует проводить мониторинг признаков усугубления сердечной недостаточности у пациентов.

*Нефротоксичность.* Длительное применение НПВС приводило к медуллярному некрозу почек и другим повреждениям почек.

Также нефротоксичность наблюдалась у пациентов, у которых компенсирующую роль в поддержании почечной перфузии играют почечные простагландины. У таких пациентов применение НПВС может вызывать зависящее от дозы

уменьшение продуцирования простагландинов и, как следствие, уменьшение почечного кровотока, что может вызвать выраженную декомпенсацию функции почек. К группе повышенного риска развития этих реакций относятся пациенты с нарушением функции почек, обезвоживание, гиповолемия, сердечная недостаточность, дисфункция печени, пациенты, принимающие диуретики, ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина, а также пациенты пожилого возраста. Прекращение лечения НПВС, как правило, сопровождается возвращением в состояние, наблюдавшееся до начала лечения.

Информация о контролируемых клинических исследованиях с применением целекоксиба пациентам с прогрессирующим заболеванием почек отсутствует. Воздействие целекоксиба на почки может ускорять прогрессирование уже имеющегося нарушения функции почек у пациентов.

Перед началом лечения целекоксибом следует откорректировать обезвоживание или гиповолемию, если они имеются у пациента. У пациентов с нарушением функции почек или печени, сердечной недостаточностью, обезвоживанием или гиповолемией при применении целекоксиба следует проводить мониторинг функции почек (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий). Следует избегать применения целекоксиба пациентам с прогрессирующим заболеванием почек, за исключением случаев, когда ожидается, что польза будет превалировать риск ухудшения функции почек. Если целекоксиб применяют пациентам с прогрессирующим заболеванием почек, следует проводить мониторинг состояния пациентов по появлению признаков ухудшения функции почек.

*Гиперкалиемия.* Случаи повышения концентрации калия в сыворотке крови, в том числе гиперкалиемия, были зарегистрированы при применении НПВС, даже у некоторых пациентов без нарушения функции почек. У пациентов с нормальной функцией почек эти эффекты были связаны с гипоренинемически-гипоальдостероническим состоянием.

*Анафилактические реакции.* Применение целекоксиба было связано с развитием анафилактических реакций у пациентов с гиперчувствительностью к целекоксибу или без нее, а также у пациентов с аспириновой астмой. Ранселекс является сульфаниламидным препаратом, при этом как НПВС, так и сульфаниламидные препараты могут вызывать реакции аллергического типа, в том числе анафилактические симптомы и опасные для жизни или менее тяжелые эпизоды бронхиальной астмы у некоторых чувствительных лиц (см. раздел «Противопоказания»).

В случае анафилактической реакции необходимо обратиться за получением неотложной медицинской помощи.



Обострение бронхиальной астмы связано с чувствительностью к аспирину. Часть пациентов с бронхиальной астмой может иметь аспириновую астму, включающую хронический риносинусит, осложненный носовыми полипами; тяжелый, потенциально летальный бронхоспазм; непереносимость аспирина и других НПВС. Поскольку перекрестная реактивность между аспирином и другими НПВС была зарегистрирована у таких чувствительных к аспирину пациентов, применение целекоксиба противопоказано пациентам с такой формой чувствительности к аспирину (см. раздел «Противопоказания»). При применении целекоксиба пациентам с бронхиальной астмой (без известной чувствительности к аспирину) следует проводить мониторинг по изменению признаков и симптомов бронхиальной астмы.

*Серьезные кожные реакции.* Ранселекс может вызывать развитие серьезных побочных реакций со стороны кожи, таких как мультиформная эритема, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, медикаментозные сыпи с симптомами эозинофилии и системными симптомами, а также острый генерализ. Эти серьезные реакции могут развиваться без предупредительных симптомов и быть летальными.

Пациентам необходимо сообщить о признаках и симптомах серьезных кожных реакций и необходимости прекращения применения целекоксиба при первом появлении сыпи на коже или любых других признаков гиперчувствительности. Ранселекс противопоказан для применения пациентам с наличием в анамнезе серьезных кожных реакций на НПВС (см. раздел «Противопоказания»).

Преждевременное закрытие артериального протока плода. Ранселекс может вызвать преждевременное закрытие артериального протока. Следует избегать применения НПВС, в том числе целекоксиба, беременным женщинам, начиная с 30-й недели беременности (III триместр) (см. раздел «Применение в период беременности или кормление грудью»).

*Гематологическая токсичность.* У пациентов, применяющих НПВС, были зарегистрированы случаи анемии. Это может быть обусловлено скрытой или значительной кровопотерей, задержкой жидкости или эффектом на эритропоэз, который еще полностью не описан. Если у пациента при применении целекоксиба есть какие-либо признаки или симптомы анемии, следует осуществлять мониторинг уровня гемоглобина или показателя гематокрита.

В контролируемых клинических исследованиях частота случаев анемии составила 0,6% при применении целекоксиба и 0,4% при применении плацебо. У пациентов, которые проходят длительный курс лечения целекоксибом, необходимо контролировать уровень гемоглобина или гематокрита, если у них наблюдаются какие-либо признаки или симптомы анемии или потери крови.

НПВС, в том числе Ранселекс, повышают риск возникновения кровотечений. Такие сопутствующие факторы, как нарушение свертывания крови или одновременное применение варфарина, других антикоагулянтов, противотромбоцитарных препаратов (например, аспирина), ингибиторов обратного захвата серотонина и ингибиторов обратного захвата серотонина-норепинефрина, увеличивают этот риск. Следует наблюдать таких пациентов на предмет появления признаков кровотечения (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий).

Маскировка воспаления и повышенной температуры. Фармакологическая активность целекоксиба, заключающаяся в уменьшении воспаления и, возможно, снижении повышенной температуры, может уменьшить практическую ценность диагностических признаков при выявлении инфекций.

Мониторинг результатов лабораторных анализов. Поскольку серьезные желудочно-кишечные кровотечения, гепатотоксичность и повреждение почек могут возникнуть без предупредительных симптомов и признаков, следует рассмотреть возможность мониторинга состояния пациентов, применяющих НПВС в течение длительного периода. Мониторинг предусматривает периодическое проведение общего и биохимического анализов крови (см. раздел «Особенности применения»).

В контролируемых клинических исследованиях повышение уровня азота мочевины крови возникало чаще у пациентов, принимавших целекоксиб, чем у пациентов, получавших плацебо. Это отклонение от нормы результата лабораторного анализа также наблюдалось у пациентов, которые в течение этих исследований получали препараты сравнения группы НПВС. Клиническая значимость этого отклонения от нормы не была установлена.

Диссеминированное внутрисосудистое свертываемость крови. Поскольку при применении целекоксиба существует риск возникновения диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови у детей с системными проявлениями ювенильного ревматоидного артрита, следует наблюдать пациентов на предмет признаков и симптомов нарушения свертываемости крови или кровотечения и информировать пациентов и их опекунов о необходимости как можно скорее сообщать о симптомах.

*Фертильность.* Исходя из того, что механизм действия НПВС (целекоксиба в том числе) опосредован простагландинами, применение этих препаратов может задерживать или препятствовать разрыву фолликула яичника, что может быть связано с временным бесплодием у некоторых женщин. Опубликованные результаты исследований на животных показали, что применение ингибиторов синтеза простагландинов может нарушать опосредованный простагландинами

разрыв фолликула, необходимый для овуляции. Небольшие исследования у женщин, применявших НПВС также продемонстрировали обратимую задержку овуляции. Следует рассмотреть возможность отмены НПВС в том числе целекоксиба, для женщин, имеющих трудности с зачатием или проходящих обследование на предмет бесплодия.

Препарат содержит лактозу. Пациентам с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, недостаточность лактазы или мальабсорбция глюкозы-галактозы, нельзя принимать Ранселексом.

Лекарственное средство содержит менее 23 мг/дозу натрия, т.е. практически свободно от натрия.

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

В случае появления таких побочных реакций как головокружение, вертиго или сонливость при применении Ранселекс следует избегать управления транспортными средствами и работы с механизмами.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

*Вагітність.* Застосування НПЗЗ, у тому числі целекоксибу, протягом III триместру вагітності підвищує ризик передчасного закриття артеріальної протоки плода. Слід уникати застосування НПЗЗ, у тому числі целекоксибу, вагітним жінкам, починаючи з 30-й тиждень вагітності.

Відповідні дослідження застосування препарату Ранселекс вагітним жінкам із належним контролем не проводили. На підставі даних, отриманих під час спостережних досліджень, щодо потенційних ембріофетальних ризиків застосування НПЗЗ жінкам протягом I або II триместрів вагітності, не можна було зробити остаточних висновків. У репродуктивних дослідженнях на тваринах спостерігали випадки ембріофетального летального результату та збільшення частоти розвитку діафрагмальної грижі у щурів, яким вводили целекоксиб щодня перорально протягом періоду органогенезу в дозах, що приблизно в 6 разів перевищували максимальну рекомендовану дозу для людини, яка становить 2. Крім того, структурні порушення (наприклад, дефекти перегородки, зрощення ребер, зрощування сегмента груднини та деформації сегментів груднини) спостерігали у кроликів, яким вводили целекоксиб перорально протягом періоду органогенезу в дозах, що приблизно в 2 рази перевищували максимальну рекомендовану дозу для людини. У дослідженнях на тваринах було показано, що простагландини відіграють важливу роль у регуляції проникності судин

ендометрію, імплантації бластоцист та децидуалізації. У цих дослідженнях введення інгібіторів синтезу простагландинів, наприклад целекоксибу, призводило до підвищення частоти пре-і постімплантаційних втрат.

Усі вагітності супроводжуються фоновим ризиком уроджених дефектів, втрати плода чи інших небажаних наслідків. У загальній популяції пацієнтів США, незалежно від впливу препарату всі клінічно встановлені випадки вагітності характеризуються фоновою частотою 2-4% значних вроджених дефектів і 15-20% втрати плода під час вагітності. Розрахунковий фоновий ризик значних уроджених дефектів та викиднів для зазначеної популяції невідомий.

*Сутички та пологи.* Досліджень впливу целекоксибу на сутички чи пологи не проводили. У дослідженнях на тваринах НПЗЗ, включаючи целекоксиб, інгібували синтез простагландинів, викликаючи затримку пологів та підвищуючи частоту мертвонародження.

*Дані щодо людини.* Наявні дані не дозволяють оцінити наявність або відсутність ембріофетальної токсичності, пов'язаної із застосуванням целекоксибу.

Ефекти целекоксибу протягом переймів та пологів у вагітних жінок невідомі.

*Годування груддю.* Нечисленні дані трьох опублікованих звітів стосуються всього 12 жінок, які годують груддю, і свідчать про низький рівень вмісту целекоксибу у грудному молоці. Розрахована середня добова доза для немовляти становила 10-40 мкг/кг/добу, що становило менше 1% від терапевтичної дози для дворічної дитини в перерахунку на масу тіла. У звіті про двох немовлят у віці 17 та 22 місяці, яких годували грудьми, не повідомляли про жодні побічні реакції.

Застосувати целекоксиб годуючим грудьми жінкам слід з обережністю. Користу для здоров'я та розвитку дитини від грудного годування слід оцінювати порівняно з клінічною потребою матері в целекоксибі, а також з будь-якими потенційними побічними ефектами целекоксибу або впливом основного захворювання матері на немовля.

## **Способ применения и дозы**

### Остеоартрит

Обычная рекомендуемая суточная доза составляет 200 мг в 1-2 приема. У некоторых пациентов в случае недостаточного облегчения симптомов увеличение дозы до 200 мг 2 раза в сутки может повысить эффективность. Если в течение 2-х недель терапевтический эффект не возрастает, следует рассмотреть другие варианты лечения.

## Ревматоидный артрит

Рекомендуемая начальная суточная доза составляет 200 мг, распределенных на 2 приема. В случае необходимости позднее эту дозу можно увеличить до 200 мг 2 раза в сутки. Если в течение двух недель терапевтический эффект не растет, следует рассмотреть другие варианты лечения.

## Анкилозирующий спондилит

Рекомендуемая суточная доза составляет 200 мг в 1-2 приема. У некоторых пациентов в случае недостаточного облегчения симптомов увеличение дозы до 400 мг в 1-2 приема может повысить эффективность. Если в течение 2-х недель терапевтический эффект не возрастает, следует рассмотреть другие варианты лечения.

Максимальная рекомендуемая суточная доза составляет 400 мг для всех показаний.

Ранселекс, капсулы, можно использовать независимо от приема пищи.

Пациенты пожилого возраста (>65 лет): как и у взрослых пациентов младшего возраста, начинать лечение следует с дозы 200 мг/сут. В случае необходимости позднее эту дозу можно увеличить до 200 мг 2 раза в сутки. С особой осторожностью следует назначать пациентам пожилого возраста с массой тела менее 50 кг.

*Нарушения функции печени:* у пациентов с диагностированным умеренным нарушением функции печени и уровнем альбумина в сыворотке крови 25–35 г/л лечение следует начинать с половины рекомендуемой дозы. Опыт применения таким пациентам ограничивается применением у пациентов с циррозом печени.

*Нарушение функции почек:* опыт применения Ранселлекса пациентам с легким или умеренным нарушением функции почек ограничен, поэтому лечить таких пациентов следует с осторожностью.

*Пациенты с пониженным метаболизмом CYP2C9:* Ранселекс следует с осторожностью применять пациентам с известным или ожидаемым снижением активности CYP2C9, основанной на определении генотипа или предыдущем анамнезе/опыте применения других субстратов CYP2C9, поскольку существует риск развития побочных эффектов, зависящих от дозы. У таких пациентов в начале лечения следует применять половину самой низкой рекомендуемой дозы.

## **Дети**

Не используют.

## **Передозировка**

Симптомы острой передозировки НПВС, как правило, ограничиваются летаргией, сонливостью, тошнотой, рвотой и болью в эпигастральной области живота и обычно обратимы при применении поддерживающей терапии. Были зарегистрированы случаи желудочно-кишечного кровотечения. В редких случаях были зарегистрированы артериальная гипертензия, ОПН, угнетение дыхания и запятая (см. раздел «Особенности применения»).

Клинический опыт относительно передозировки отсутствует. У здоровых добровольцев назначение разовой дозы до 1200 мг или многократных доз до 1200 мг дважды в сутки в течение 9 дней не приводило к клинически значимым побочным эффектам.

*Лечение.* В случае возможной передозировки следует оказать соответствующую поддерживающую медицинскую помощь, например, удалить содержимое желудка, провести клиническое обследование и, если необходимо, назначить симптоматическое лечение. Маловероятно, что диализ будет эффективным методом выведения препарата из-за высокого связывания цефекоксиба с белками.

## **Побочные реакции**

Побочные реакции приведены по системам органов и частоте развития.

Частота побочных реакций: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10\ 000$ ), частота неизвестна (частота возникновения этих реакций достоверно определить невозможно).

*Инфекции и инвазии:* часто – синусит, инфекция верхних отделов дыхательных путей, фарингит, инфекция мочевыводящих путей.

*Со стороны крови и лимфатической системы:* редко – анемия, повышение уровня креатинфосфокиназы в крови; редко – лейкопения, тромбоцитопения, носовое кровотечение; очень редко – панцитопения; частота неизвестна – агранулоцитоз, апластическая анемия.

*Со стороны иммунной системы:* часто – реакции гиперчувствительности; очень редко – анафилактический шок, анафилаксия.

*Метаболические нарушения:* редко – гиперкалиемия, гиперхолестеринемия, гипокалиемия, повышение уровня небелкового азота, повышение уровня щелочной фосфатазы; частота неизвестна – гипогликемия, гипонатриемия.

*Психические нарушения:* часто – бессонница; нечасто – тревога, депрессия, усталость, анорексия, повышенный аппетит, сонливость; редко – спутанность сознания, галлюцинации.

*Со стороны нервной системы:* часто – головокружение, головные боли, нечасто – парестезия, сонливость, церебральный инфаркт, мигрень, вертиго; редко – атаксия, изменение вкусовых ощущений; очень редко – внутричерепное кровоизлияние (включая случаи с летальным исходом), ухудшение состояния при эпилепсии, асептический менингит, аносмия.

*Со стороны органов зрения:* нечасто – затмение зрения, конъюнктивит; редко – кровоизлияние в глаз; очень редко – окклюзия артерий или вен сетчатки.

*Со стороны органов слуха:* редко – звон в ушах, гипоакузия, глухота.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* очень часто – артериальная гипертензия, включая ухудшение артериальной гипертензии; часто – инфаркт миокарда; нечасто – обморок, застойная сердечная недостаточность, сердцебиение, тахикардия; редко – аритмия, фибрилляция желудочков, тромбоэмболия легочной артерии, приливы, острое нарушение мозгового кровообращения, периферическая гангрена, тромбоз флебит; очень редко – васкулит.

*Со стороны дыхательной системы:* часто – ринит, диспноэ; нечасто – бронхит, бронхоспазм, усиление бронхоспазма, кашель, одышка, фарингит, ларингит; редко – пневмония.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* часто – тошнота, боль в животе, диарея, диспепсия, метеоризм, рвота, дисфагия; нечасто – запор, дивертикулит, отрыжка, стоматит, сухость во рту, гастроэзофагеальный рефлюкс, гастрит и другие воспалительные заболевания пищеварительного тракта, включая ухудшение их течения, геморрой, хиатальную грыжу, тенезмы; редко – желудочно-кишечное кровотечение, язва двенадцатиперстной кишки, желудка, пищевода, тонкой и толстой кишки, перфорация кишечника, воспаление пищевода, перфорация пищевода, мелена, панкреатит, колит, кишечная непроходимость;

*Со стороны гепатобилиарной системы:* нечасто – нарушение функции печени, повышение уровней печеночных ферментов, включая повышение уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ); редко –

гепатит, холелитиаз; очень редко – печеночная недостаточность (в некоторых случаях с летальным исходом или с необходимостью трансплантации печени), фульминантный гепатит (в некоторых случаях с летальным исходом), некроз печени, холестаза, холестатический гепатит, желтуха.

*Со стороны кожи:* часто – сыпь, зуд (включая генерализованный зуд); нечасто – крапивница, экхимоз, повышенная потливость, сухость кожи; редко – ангионевротический отек, алопеция, фоточувствительность; очень редко – буллезные сыпи, макуло-папулезные сыпи, эксфолиативный дерматит, мультиформная эритема, синдром Стивенса – Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, сыпь, сопровождающаяся эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром), острый генерализ.

*Со стороны костно-мышечной системы:* часто – артралгия, нечасто – судороги ног, артроз, миалгия, синовит, тенденит; очень редко – миозит.

*Со стороны мочевыводящей системы:* нечасто – повышение уровня креатинина, повышение уровня азота мочевины крови, альбуминурия, цистит, дизурия, гематурия, частое мочеиспускание, мочекаменная болезнь; редко – острая почечная недостаточность, гипонатриемия; очень редко – тубуло-интерстициальный нефрит, нефротический синдром, гломерулонефрит с минимальными изменениями.

*Со стороны репродуктивной системы и молочных желез:* редко – нарушение менструального цикла, снижение фертильности женщины.

*Общие нарушения:* часто – гриппоподобные симптомы, периферический отек/задержка жидкости, травмы; нечасто – боль в груди, отек лица, сепсис, внезапная смерть.

Кроме того, в ходе исследований сообщалось о побочных реакциях у пациентов, получавших целекоксиб в дозе 400 мг/сут. Часто: стенокардия, синдром раздраженного кишечника, нефролитиаз, повышение уровня креатинина в крови, доброкачественная гиперплазия простаты, увеличение массы тела. Нечасто: ишемический инсульт, инфекции, вызванные *Helicobacter*, опоясывающий лишай, рожа, бронхопневмония, лабиринтит, инфекция десен, липома, плавающее помутнение стекловидного тела, конъюнктивальные геморрагии, тромбоз глубоких вен, дис алергический дерматит, ганглионит, никтурия, влагалищное кровотечение, киста яичника, болезненность молочных желез, перелом нижней конечности, повышение уровня натрия в крови.

## **Срок годности**



2 года.

### **Условия хранения**

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

### **Упаковка**

По 10 капсул в блистере; по 1 блистеру в картонной коробке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

Сан Фармасьютикал Индастриз Лимитед.

### **Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Индастриал Ареа 3, Девас - 455001, Индия.

### **Источник инструкции**

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