

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

РЕВМОКСИБ
(REVMOXIB)

Склад:

діюча речовина: celecoxib;

1 капсула містить целококсибу у перерахуванні на 100 % речовину – 200 мг;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат (гранулак-70); повідон; натрію лаурилсульфат; кальцію стеарат;

склад оболонки капсули: желатин, титану діоксид (E 171), азорубін (E 122).

Лікарська форма. Капсули.

Основні фізико-хімічні властивості: тверді желатинові капсули номер 0, корпус білого кольору, кришка рожевого кольору. Вміст капсул – порошок білого або майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група. Протизапальні та антиревматичні засоби. Коксиби.

Код АТХ M01A H01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Целококсиб – це нестероїдний протизапальний засіб, що демонструє протизапальну, анальгетичну і жарознижувальну активність у моделях на тваринах. Вважається, що механізм дії препарату зумовлений пригніченням синтезу простагландинів переважно шляхом інгібування циклооксигенази-2 (ЦОГ-2); у терапевтичних концентраціях у людини целококсиб не інгібує ізофермент циклооксигеназу-1 (ЦОГ-1). У моделях пухлин товстого кишечника у тварин целококсиб знижував частоту виникнення і множинність пухлин.

Тромбоцити. Целококсиб в одноразових дозах до 800 мг і багаторазових дозах 600 мг 2 рази на добу протягом до 7 днів (що перевищує рекомендовані терапевтичні дози) не зменшував агрегації тромбоцитів і не збільшував час кровотечі. Внаслідок відсутності впливу на тромбоцити целококсиб не може замінити аспірин у профілактиці серцево-судинних захворювань. Невідомо, чи впливає целококсиб на тромбоцити у плані підвищення ризику розвитку серйозних серцево-судинних тромботичних побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням препарату.

Затримка рідини. Пригнічення синтезу PGE₂ може призводити до затримки натрію та рідини за рахунок збільшення реабсорбції у висхідній товстій частині петлі Генле мозкового шару нирок і, можливо, в інших сегментах дистальних відділів нефрону. Вважається, що PGE₂ пригнічує реабсорбцію рідини у збірних трубках, перешкоджаючи дії антидіуретичного гормону.

Фармакокінетика.

Абсорбція. Пікові концентрації целококсибу у плазмі крові досягаються приблизно через 3 години після перорального прийому препарату. Натще пікові концентрації препарату у плазмі крові (C_{max}) та площа під кривою (AUC) є приблизно пропорційними до дози до 200 мг 2 рази на добу; при вищих дозах спостерігається менш пропорційне збільшення C_{max} і AUC. Дослідження абсолютної біодоступності не проводили. При багаторазовому прийомі препарату рівноважний стан досягається на 5-й день або раніше.

Вплив їжі. Коли целококсиб приймали разом з їжею з високим вмістом жирів, пікові концентрації у плазмі крові досягалися приблизно на 1-2 години пізніше, а загальна абсорбція (AUC) збільшувалася на 10-20 %. При прийомі натще у дозах вище 200 мг збільшення C_{max} і AUC відбувається менш пропорційно, що вважається наслідком низької розчинності лікарського засобу у водному середовищі.

Супутнє застосування целококсибу з антацидами, що містять алюміній і магній, призводило до зниження концентрацій целококсибу у плазмі крові зі зменшенням C_{max} на 37 % і AUC на 10 %. Целококсиб у дозах до 200 мг 2 рази на добу можна приймати незалежно від прийому їжі. Вищі дози препарату (400 мг 2 рази на добу) слід приймати з їжею для покращення абсорбції.

Загальна системна експозиція (AUC) целококсибу була однаковою при його прийомі у вигляді цілої капсули і при додаванні вмісту капсули в яблучне пюре. Після прийому вмісту капсули разом із яблучним пюре значних змін у показниках C_{max} , T_{max} або $t_{1/2}$ не спостерігалось.

Розподіл. Целекоксиб у межах діапазону клінічних доз має високий ступінь зв'язування з білками (~ 97 %). Дослідження *in vitro* показують, що целекоксиб зв'язується переважно з альбуміном і, меншою мірою, з β_1 -кислим глікопротеїном. Уявний об'єм розподілу у рівноважному стані (V_{ss}/F) становить приблизно 400 л, що свідчить про екстенсивний розподіл препарату в тканинах. Целекоксиб переважно не зв'язується з еритроцитами.

Метаболізм. Метаболізм целекоксибу переважно здійснюється ізоферментом CYP2C9. У плазмі крові людини було ідентифіковано три метаболіти: первинний спирт, відповідна карбонова кислота та її глюкуронідний кон'югат. Ці метаболіти не мають активності щодо інгібування ЦОГ-1 або ЦОГ-2.

Екскреція. Целекоксиб виводиться переважно шляхом метаболізму в печінці, при цьому в сечі та калі виявляється невелика (< 3 %) кількість незміненого лікарського засобу. Після перорального застосування одноразової дози препарату, міченого радіоізотопом, приблизно 57 % дози виводилося з калом і 27 % – із сечею. Основним метаболітом у сечі та калі була карбонова кислота (73 % дози), при цьому в сечі також виявлялася невелика кількість глюкуроніду. Вважається, що низька розчинність препарату подовжує процес абсорбції, що робить період напіввиведення ($t_{1/2}$) більш варіабельним. Ефективний період напіввиведення становить приблизно 11 годин за умов прийому натще. Уявний кліренс (CL/F) плазми крові становить приблизно 500 мл/хв.

Пацієнти літнього віку. У пацієнтів літнього віку (від 65 років) у рівноважному стані C_{max} була на 40 % вища і AUC – на 50 % вища порівняно з такими у пацієнтів молодшого віку. У жінок літнього віку C_{max} і AUC для целекоксибу є вищими, ніж у чоловіків літнього віку, але це підвищення переважно є наслідком меншої маси тіла у таких жінок. Загалом коригувати дозу для пацієнтів літнього віку не потрібно. Однак у пацієнтів з масою тіла менше 50 кг лікування слід розпочинати з найменшої рекомендованої дози.

Діти. У рівноважному стані фармакокінетика целекоксибу, що застосовували у вигляді пероральної суспензії, оцінювалася у 152 пацієнтів з ювенільним ревматоїдним артритом віком від 2 до 17 років і масою тіла ≥ 10 кг з олігоарткулярним або поліарткулярним перебігом ювенільного ревматоїдного артриту, а також у пацієнтів із системним початком ювенільного ревматоїдного артриту. Популяційний аналіз фармакокінетики продемонстрував, що кліренс при пероральному застосуванні целекоксибу (без поправки на масу тіла) зі збільшенням маси тіла збільшується менш пропорційно, при цьому очікується, що пацієнти вагою 10 кг і 25 кг будуть мати кліренс нижчий на 40 % і 24 % відповідно порівняно з дорослими пацієнтами з ревматоїдним артритом вагою 70 кг.

Застосування 2 рази на добу капсул по 50 мг пацієнтам з ювенільним ревматоїдним артритом масою тіла від ≥ 12 до ≤ 25 кг і капсул по 100 мг пацієнтам з ювенільним ревматоїдним артритом і масою тіла > 25 кг дає можливість досягнути подібних концентрацій у плазмі крові до таких, що спостерігалися у клінічному дослідженні, яке продемонструвало не меншу ефективність застосування целекоксибу порівняно з напроксеном у дозі 7,5 мг/кг 2 рази на добу. Вплив целекоксибу на пацієнтів віком до 2 років з ювенільним ревматоїдним артритом, пацієнтів з масою тіла менше 10 кг (22 фунтів) або при застосуванні довше 24 тижнів не досліджували.

Расова приналежність. AUC целекоксибу є приблизно на 40 % більшою у представників негроїдної раси порівняно з пацієнтами європеїдної раси. Клінічна значущість цього спостереження невідома.

Печінкова недостатність. Дослідження фармакокінетики, проведене з участю пацієнтів з печінковою недостатністю легкого (клас А за шкалою Чайлда-П'ю) і середнього (клас В за шкалою Чайлда-П'ю) ступеня тяжкості, продемонструвало, що AUC целекоксибу в рівноважному стані є більшою приблизно на 40 % і 180 % відповідно порівняно зі здоровими добровольцями контрольної групи. Тому пацієнтам із печінковою недостатністю середнього ступеня (клас В за шкалою Чайлда-П'ю) рекомендовану добову дозу препарату слід зменшити приблизно на 50 %. Досліджень з участю пацієнтів із тяжкою печінковою недостатністю (клас С за шкалою Чайлда-П'ю) не проводили. Целекоксиб не рекомендується застосовувати пацієнтам із тяжкою печінковою недостатністю.

Ниркова недостатність. Згідно з результатами порівняння між дослідженнями, AUC целекоксибу була приблизно на 40 % нижчою у пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю (швидкість клубочкової фільтрації – 35-60 мл/хв), ніж у пацієнтів з нормальною функцією нирок. Значущого взаємозв'язку між швидкістю клубочкової фільтрації і кліренсом целекоксибу виявлено не було. Досліджень з участю пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю не проводилося. Як і у випадку з іншими НПЗП, целекоксиб не рекомендується застосовувати пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю.

Клінічні характеристики.

Показання. Препарат показаний:

- для послаблення ознак і симптомів остеоартриту, ревматоїдного артрити та анкілозуючого спондиліту;
- для лікування гострого болю у дорослих пацієнтів;
- для лікування первинної дисменореї.

Протипоказання. Препарат протипоказаний:

- пацієнтам із підвищеною чутливістю до целекоксибу, аспірину або до інших НПЗП;
- пацієнтам, у яких спостерігалися реакції алергічного типу на сульфаніламиди;
- пацієнтам з наявністю в анамнезі бронхіальної астми, кропив'янки або інших реакцій алергічного типу після застосування аспірину чи інших НПЗП. У таких пацієнтів спостерігалися тяжкі анафілактоїдні реакції на НПЗП, деякі з яких призвели до летального наслідку;
- для лікування періопераційного болю при проведенні операції аортокоронарного шунтування.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Загальна інформація. Метаболізм целекоксибу переважно здійснюється ізоферментом 2C9 цитохрому P 450 (CYP) у печінці. Супутнє застосування целекоксибу з лікарськими засобами, що інгібують ізофермент CYP2C9, слід здійснювати з обережністю. Целекоксиб може значним чином взаємодіяти з лікарськими засобами, що інгібують ізофермент CYP2C9.

In vitro целекоксиб є інгібітором ізоферменту CYP2D6, хоча і не є його субстратом. Тому існує імовірність взаємодії препарату *in vivo* з лікарськими засобами, що метаболізуються ізоферментом CYP2D6.

Варфарин. Пацієнтам, які застосовують варфарин або подібні лікарські засоби, після початку застосування целококсибу або внесення змін у застосування препарату, особливо у перші кілька днів, слід стежити за антикоагулянтною активністю, оскільки такі пацієнти мають підвищений ризик розвитку ускладнень у вигляді кровотечі. Вплив целококсибу на антикоагулянтну дію варфарину досліджувався у групі здорових добровольців, які щоденно отримували 2-5 мг варфарину. У добровольців целококсиб не впливав на антикоагулянтну дію варфарину, що визначалося за протромбіновим часом. Однак відомо, що під час застосування препарату після виходу його на ринок у пацієнтів, які одночасно отримували целококсибі варфарин, спостерігалися серйозні побічні реакції у вигляді кровотеч, деякі з яких призвели до летального наслідку (переважно у пацієнтів літнього віку) на тлі збільшення протромбінового часу.

Літій. Слід ретельно спостерігати за пацієнтами, які отримують літій, на початку застосування целококсибу або під час його відміни.

Аспірин. Целококсиб можна застосовувати разом із низькими дозами аспірину. Однак супутнє застосування аспірину з целококсибом підвищує частоту утворення виразки шлунково-кишкового тракту або інших ускладнень порівняно із застосуванням лише целококсибу.

Внаслідок відсутності впливу на тромбоцити целококсиб не може замінити аспірин у профілактиці серцево-судинних захворювань.

Інгібітори АПФ і антагоністи ангіотензину II. НПЗП можуть послаблювати антигіпертензивний ефект інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) і антагоністів ангіотензину II. Цю взаємодію слід враховувати, якщо пацієнти приймають целококсиб разом з інгібіторами АПФ і антагоністами ангіотензину II.

У пацієнтів літнього віку, пацієнтів зі зниженим об'ємом циркулюючої крові (у тому числі при застосуванні діуретиків) або порушенням функції нирок застосування інгібіторів АПФ разом із НПЗП, включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2, може призводити до погіршення функції нирок, включаючи можливий розвиток гострої ниркової недостатності. Зазвичай після припинення застосування НПЗП стан пацієнта повертається до рівня, що спостерігався до початку лікування.

Флуконазол. Одночасне застосування флуконазолу в дозі 200 мг 1 раз на добу призводило до підвищення концентрації целококсибу у плазмі крові у 2 рази. Таке підвищення є наслідком інгібування флуконазолом метаболізму целококсибу, який здійснюється ізоферментом P450 2C9. У пацієнтів, які отримують флуконазол, застосування целококсибу слід розпочинати з найменшої рекомендованої дози.

Фуросемід. У деяких пацієнтів НПЗП можуть послаблювати натрійуретичний ефект фуросеміду і тіазидів. Така реакція пояснюється інгібуванням синтезу простагландинів у нирках.

Метотрексат. Відомо, що у пацієнтів з ревматоїдним артритом, які приймали метотрексат, целококсиб не впливав на фармакокінетику метотрексату.

Супутнє застосування НПЗП. Ревмоксиб не слід застосовувати одночасно з будь-якими дозами неаспіринових НПЗП через потенційне підвищення ризику розвитку побічних реакцій.

Особливості застосування.

Серцево-судинні тромботичні ускладнення. Тривале застосування препарату може підвищити ризик розвитку серйозних побічних серцево-судинних тромботичних ускладнень, інфаркту міокарда та інсульту, що може призвести до летального наслідку. Є дані, що летальні випадки головним чином були наслідком підвищення частоти виникнення інфаркту міокарда.

Застосування всіх НПЗП, як селективних, так і неселективних стосовно ЦОГ-2, може мати аналогічний ризик. У пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями або факторами ризику їх розвитку ризик може бути вищим. Щоб звести до мінімуму потенційний ризик побічних серцево-судинних ускладнень у пацієнтів, які застосовують целококсиб, кожному окремому пацієнту слід застосовувати найменшу ефективну дозу протягом найкоротшого періоду часу відповідно до цілей лікування. Лікарям та пацієнтам слід бути дуже уважними щодо розвитку таких ускладнень, навіть у разі відсутності симптомів з боку серцево-судинної системи у минулому. Слід проінформувати пацієнтів про ознаки та/або симптоми серйозної серцево-судинної токсичності та заходи, яких необхідно вжити при їх появі.

Переконливі докази того, що супутнє застосування аспірину зменшує підвищений ризик розвитку серйозних серцево-судинних тромботичних ускладнень, пов'язаних із застосуванням НПЗП, відсутні. Одночасне застосування аспірину і препарату підвищує ризик розвитку серйозних побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту.

Є дані, що застосування різних НПЗП, селективних щодо ЦОГ-2, для лікування болю у перші 10-14 днів після операції аортокоронарного шунтування може призвести до підвищення частоти виникнення інфаркту міокарда та інсульту.

Артеріальна гіпертензія. Як і у випадку з усіма НПЗП, застосування целококсибу може призвести до виникнення або погіршення перебігу вже існуючої артеріальної гіпертензії, що може зумовити підвищення частоти розвитку серцево-судинних ускладнень. У пацієнтів, які приймають тiazидні або петльові діуретики, ефективність терапії цими лікарськими засобами може зменшуватися при застосуванні НПЗП. Слід з обережністю застосовувати НПЗП, у тому числі целококсиб, пацієнтам з артеріальною гіпертензією. На початку застосування препарату і протягом усього курсу лікування слід здійснювати ретельний моніторинг артеріального тиску.

Застійна серцева недостатність і набряки. У деяких пацієнтів, які приймали НПЗП, у тому числі целококсиб, спостерігалися затримка рідини і набряки. Пацієнтам із затримкою рідини або серцевою недостатністю целококсиб слід застосовувати з обережністю.

Вплив на шлунково-кишковий тракт. Ризик розвитку виразки шлунково-кишкового тракту, кровотечі або перфорації. НПЗП, включаючи целококсиб, можуть спричиняти розвиток серйозних шлунково-кишкових явищ, у тому числі кровотечі, утворення виразки і перфорації шлунка, тонкого або товстого кишечника, що може призвести до летального наслідку. Ці серйозні побічні реакції можуть виникати у пацієнтів, які приймають НПЗП, у будь-який час при наявності або відсутності попереджувальних симптомів.

Симптоми були наявні лише в одного з п'яти пацієнтів, у яких розвинулася серйозна побічна реакція з боку верхнього відділу шлунково-кишкового тракту при застосуванні НПЗП. При тривалішому застосуванні НПЗП існує тенденція до підвищення імовірності розвитку серйозних побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту у будь-який момент під час курсу лікування. Однак ризик існує навіть при короткочасному лікуванні.

Слід з особливою обережністю призначати НПЗП пацієнтам, у яких раніше спостерігалися виразкова хвороба або шлунково-кишкова кровотеча. У пацієнтів, у яких раніше спостерігалися пептична виразка і /або шлунково-кишкова кровотеча і які приймають НПЗП, ризик розвитку шлунково-кишкової кровотечі є вищим більш, ніж у 10 разів порівняно з пацієнтами, які не мають жодного з цих факторів ризику. До інших факторів, що підвищують ризик розвитку шлунково-кишкової кровотечі у пацієнтів, які приймають НПЗП, належать супутнє застосування пероральних кортикостероїдів або антикоагулянтів, більша тривалість лікування НПЗП, паління, вживання алкоголю, літній вік і поганий загальний стан здоров'я. Більша частина спонтанних повідомлень про побічні реакції з боку шлунково-кишкового тракту з летальним наслідком стосується пацієнтів літнього віку або ослаблених пацієнтів, і тому лікування таких пацієнтів слід проводити з особливою обережністю.

Щоб звести до мінімуму потенційний ризик розвитку побічних шлунково-кишкових явищ, кожному окремому пацієнту слід застосовувати найменшу ефективну дозу протягом найкоротшого періоду часу відповідно до мети лікування. Лікарям та пацієнтам необхідно бути дуже уважними щодо появи ознак і симптомів виникнення шлунково-кишкової виразки і кровотечі під час застосування препарату та у

випадку підозри на розвиток серйозних побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту, свѣчасно проводити додаткове обстеження і лікування. Для пацієнтів, які належать до групи високого ризику, слід розглянути можливість застосування альтернативних видів лікування, що не включають призначення НПЗП.

Вплив на печінку. До 15 % пацієнтів, які приймають НПЗП, можуть мати граничне підвищення рівня одного або кількох печінкових ферментів, а значне підвищення рівня АЛТ або АСТ (приблизно у 3 або більше разів відносно верхньої межі норми) спостерігалось приблизно в 1 % пацієнтів, які приймали НПЗП. Такі відхилення лабораторних показників від норми можуть прогресувати, залишатися незмінними або зникати при продовженні терапії. При застосуванні НПЗП спостерігалися поодинокі випадки тяжких печінкових реакцій, включаючи жовтяницю і летальний блискавичний гепатит, некроз печінки і печінкову недостатність (деякі з них призводили до летального наслідку). Під час застосування целококсибу пацієнтам із симптомами і/або ознаками можливого порушення печінкової функції або відхиленнями показників печінкових проб від норми слід ретельно спостерігати на предмет розвитку більш тяжкої печінкової реакції. У разі появи клінічних ознак і симптомів захворювання печінки або розвитку системних проявів (наприклад, еозинofilії, висипання) застосування препарату слід припинити.

Вплив на нирки. Тривале застосування НПЗП призводило до розвитку некрозу ниркових сосочків та інших видів ураження нирок. Ниркова токсичність також спостерігалась у пацієнтів, у яких простагландини нирок відіграють компенсаторну роль у підтриманні ниркової перфузії. У таких пацієнтів застосування НПЗП може спричинити дозозалежне зменшення утворення простагландинів і, як наслідок, зниження ниркового кровотоку, що може прискорити розвиток клінічних симптомів ниркової декомпенсації. До пацієнтів, які мають найвищий ризик розвитку цієї реакції, належать пацієнти з порушенням функції нирок, серцевою недостатністю, порушенням функції печінки, пацієнти, які приймають діуретики, інгібітори АПФ, антагоністи рецепторів ангіотензину II та пацієнти літнього віку. Зазвичай після припинення лікування НПЗП стан пацієнта повертається до такого, що був до початку лікування. Застосування препарату не рекомендоване пацієнтам із захворюванням нирок на пізній стадії. При необхідності призначення препарату рекомендується проводити ретельний нагляд за функцією нирок пацієнта.

Анафілактоїдні реакції. Як і для всіх НПЗП загалом, анафілактоїдні реакції можуть спостерігатися у пацієнтів, які раніше не застосовували целококсиб. При застосуванні целококсибу можуть виникати випадки анафілактичних реакцій та ангіоневротичного набряку. Целококсиб не слід застосовувати пацієнтам з аспіриновою тріадою. Цей симптомокомплекс зазвичай розвивається у пацієнтів з бронхіальною астмою, у яких спостерігається риніт при наявності чи відсутності назальних поліпів або у яких виникає тяжкий, потенційно летальний бронхоспазм після прийому аспірину чи інших НПЗП. У випадку розвитку анафілактоїдної реакції слід звернутися по невідкладну медичну допомогу.

Реакції з боку шкіри. Целококсиб є сульфаніламідом і може спричинити розвиток серйозних побічних реакцій з боку шкіри, таких як ексfolіативний дерматит, синдром Стівенса-Джонсона і токсичний епідермальний некроліз, що можуть призвести до летального наслідку. Ці серйозні побічні реакції можуть виникати несподівано і розвиватися у пацієнтів, у яких раніше не спостерігалось алергії на сульфаніламід. Пацієнти повинні бути проінформовані про ознаки і симптоми, що свідчать про серйозні зміни з боку шкіри; при першій появі шкірних висипань або будь-якої іншої ознаки підвищеної чутливості прийом препарату слід припинити.

Лікування кортикостероїдами. Не слід очікувати, що целококсиб здатен замінити кортикостероїди або його можна застосовувати для лікування кортикостероїдної недостатності. Раптове припинення лікування кортикостероїдами може призвести до загострення кортикостероїдозалежного захворювання. У випадку прийняття рішення про припинення застосування кортикостероїдів пацієнтам, які отримували кортикостероїди тривалий час, їх дозу слід знижувати поступово.

Гематологічні ефекти. У пацієнтів, які застосовують целококсиб, інколи спостерігається анемія. Пацієнтам, які приймають целококсиб упродовж тривалого часу, у випадку появи будь-яких ознак або симптомів анемії чи втрати крові слід перевірити рівень гемоглобіну або гематокриту. Зазвичай целококсиб не впливає на кількість тромбоцитів, протромбіновий час або частковий тромбопластиновий час і не інгібує агрегацію тромбоцитів при застосуванні у рекомендованих дозах.

Бронхіальна астма в анамнезі. Пацієнти із бронхіальною астмою можуть мати «аспіринову астму». Застосування аспірину пацієнтам з «аспіриновою астмою» асоціювалося з розвитком тяжкого бронхоспазму, що може призвести до летального наслідку. Оскільки у таких пацієнтів, чутливих до аспірину, спостерігалися випадки перехресної реактивності (включаючи бронхоспазм) між аспірином та

іншими НПЗП, цефекоксиб не слід застосовувати пацієнтам з цією формою чутливості до аспірину, і його слід з обережністю застосовувати пацієнтам з бронхіальною астмою в анамнезі.

Лабораторні аналізи. Оскільки серйозні шлунково-кишкові виразки і кровотечі можуть розвиватися при відсутності попереджувальних симптомів, лікарям слід проводити спостереження на предмет появи ознак або симптомів шлунково-кишкової кровотечі. Пацієнтам, які застосовують НПЗП протягом тривалого часу, слід періодично проводити загальний і біохімічний аналізи крові. У разі збереження або збільшення відхилення від норми печінкових показників або ниркових проб застосування препарату слід припинити. У пацієнтів, які застосовували цефекоксиб, можливе підвищення рівня азоту сечовини крові. Таке відхилення показників лабораторних аналізів від норми також спостерігалось у пацієнтів, які отримували інші НПЗП. Клінічна значущість цього відхилення показників від норми не визначена.

Запалення. Фармакологічна активність препарату щодо зменшення запалення і, можливо, зниження підвищеної температури тіла може послаблювати ці діагностичні ознаки при виявленні інфекційних ускладнень у випадках, коли інфекція не підозрюється як причина болю.

Одночасне застосування НПЗП. Цефекоксиб не слід застосовувати одночасно з неаспіриновими НПЗП у будь-яких дозах через потенційне підвищення ризику розвитку побічних реакцій.

Застосування пацієнтам літнього віку. Значної різниці в ефективності та безпеці для пацієнтів літнього віку та молодших пацієнтів не спостерігалось. Однак, як і у випадку з іншими НПЗП, у тому числі НПЗП, що селективно інгібують ЦОГ-2, кількість спонтанних повідомлень про побічні реакції з боку шлунково-кишкового тракту з летальним наслідком і гостру ниркову недостатність після виходу препарату на ринок була більшою серед пацієнтів літнього віку, ніж серед молодших пацієнтів.

Печінкова недостатність. Пацієнтам з печінковою недостатністю середнього ступеня (клас В за шкалою Чайлда-П'ю) рекомендовану добову дозу препарату в капсулах слід зменшити на 50 %. Не рекомендується застосовувати пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю.

Ниркова недостатність. Не рекомендується застосовувати цефекоксиб пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю.

Пацієнти з повільним метаболізмом субстратів ізоферменту CYP2C9. Слід з обережністю застосовувати цефекоксиб пацієнтам із підтвердженим або запідозреним (на основі результатів дослідження генотипу або анамнестичних даних щодо інших субстратів ізоферменту CYP2C9 (таких як варфарин, фенітоїн)) повільним метаболізмом субстратів ізоферменту CYP2C9. Для пацієнтів з повільним метаболізмом (тобто з геном CYP2C9*3/*3) слід розглянути можливість розпочати лікування з половини найменшої рекомендованої дози. Для пацієнтів з ювенільним ревматоїдним артритом, які мають повільний метаболізм субстратів ізоферменту CYP2C9, слід розглянути можливість проведення альтернативного лікування.

Препарат містить лактозу, тому його не слід застосовувати пацієнтам із рідкісними спадковими формами непереносимості і галактози, недостатністю лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Цефекоксиб не слід застосовувати на пізніх термінах вагітності, починаючи з 30-го тижня, оскільки він може спричинити передчасне закриття артеріальної протоки. Категорія С безпеки застосування препарату у період вагітності. Категорія D безпеки застосування препарату у період вагітності, починаючи з 30-го тижня вагітності.

Тератогенні ефекти. Застосування цефекоксибу у дозах > 150 мг/кг/добу перорально кроликам (що приблизно у 2 рази перевищує дозу, яку застосовують людям – 200 мг 2 рази на добу, що вимірювалося за AUC₀₋₂₄) спричиняв збільшення частоти дефектів міжшлуночкової перегородки (рідкісне явище) і вад розвитку плода, таких як злиття ребер, злиття сегментів груднини та деформація сегментів груднини у кроликів, які отримували препарат протягом періоду органогенезу. Дозозалежне збільшення частоти діафрагмальних гриж спостерігалось, коли щури отримували цефекоксиб у пероральних дозах > 30 мг/кг/добу (що приблизно у 6 разів перевищує дозу, яку застосовують людям, виходячи з AUC₀₋₂₄ при застосуванні дози 200 мг 2 рази на добу) протягом періоду органогенезу.

Досліджень з участю вагітних жінок не проводили. Цефекоксиб слід застосовувати у період вагітності лише тоді, коли потенційна користь від його застосування виправдовує потенційний ризик для плода.

Нетератогенні ефекти. Цефекоксиб спричиняв передімплантаційні та післяімплантаційні втрати і зменшував ембріо-фетальну виживаність у щурів, які отримували пероральні дози > 50 мг/кг/добу (що приблизно у 6 разів перевищує дозу, яку застосовують людям, виходячи з AUC₀₋₂₄ при застосуванні дози 200 мг 2 рази на добу). Такі зміни є очікуваним наслідком інгібування синтезу простагландинів; вони не є

результатом стійкого порушення репродуктивної функції самок і не очікуються за умов клінічного застосування препарату. Досліджень з оцінки впливу целекоксибу на закриття артеріальної протоки в людини не проводили. Тому целекоксиб не слід застосовувати у III триместрі вагітності.

Перейми і пологи. У щурів целекоксиб не спричиняв затримки переймів чи пологів при застосуванні у дозах до 100 мг/кг перорально (що приблизно у 7 разів перевищують дозу, яку застосовують людям, що вимірювалося за AUC₀₋₂₄ при застосуванні дози 200 мг 2 рази на добу). Вплив препарату на перейми і пологи у вагітних жінок невідомий.

Годування груддю. Обмежені дані свідчать про наявність низьких рівнів препарату у грудному молоці. Розраховані середні добові дози для немовлят становили 10-40 мкг/кг/добу, що становить менше 1 % від розрахованої за масою тіла терапевтичної дози для дворічної дитини. У повідомленні про двох дітей віком 17 і 22 місяці, які перебували на грудному годуванні, не зазначено жодних побічних реакцій. Целекоксиб слід з обережністю застосовувати жінкам, які годують груддю

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Якщо під час застосування целекоксибу виникають запаморочення, вертиго або сонливість, слід утриматися від керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози. Перед прийняттям рішення щодо застосування препарату слід ретельно зважити потенційну користь і ризик від застосування препарату та інших варіантів лікування. Кожному окремому пацієнту слід застосовувати найменшу ефективну дозу протягом найкоротшого періоду часу відповідно до цілей лікування.

Препарат можна приймати незалежно від часу вживання їжі.

Остеоартрит. Для послаблення ознак і симптомів остеоартриту рекомендована доза препарату становить 200 мг на добу однократно.

Ревматоїдний артрит. Для послаблення ознак і симптомів ревматоїдного артриту рекомендована доза препарату становить 100-200 мг 2 рази на добу.

При необхідності застосування целекоксибу у дозі 100 мг слід призначати препарат у необхідному дозуванні або лікарській формі.

Анкілозуючий спондиліт. Для лікування ознак і симптомів анкілозуючого спондиліту рекомендована доза препарату становить 200 мг на добу однократно. При відсутності ефекту через 6 тижнів лікування слід спробувати застосувати добову дозу 400 мг (по 1 капсулі 2 рази на добу). За відсутності ефекту через 6 тижнів застосування препарату у дозі 400 мг на добу лікування, швидше за все, є неефективним, і слід розглянути можливість застосування альтернативних видів лікування.

Лікування гострого болю і первинної дисменореї. Початкова рекомендована доза препарату становить 400 мг. При необхідності у перший день можна застосувати додаткову дозу препарату, що становить 200 мг. У наступні дні рекомендована доза становить 200 мг 2 рази на добу при необхідності.

Особливі групи пацієнтів.

Печінкова недостатність. Для пацієнтів із печінковою недостатністю середнього ступеня (клас В за шкалою Чайлда-П'ю) рекомендовану добову дозу препарату слід зменшити на 50 %. Не рекомендується застосовувати целекоксиб пацієнтам із тяжкою печінковою недостатністю.

Пацієнти з повільним метаболізмом субстратів ізоферменту CYP2C9. Слід з обережністю застосовувати целекоксиб пацієнтам із підтвердженим або запідозреним (на основі результатів дослідження генотипу або анамнестичних даних щодо інших субстратів CYP2C9 (таких як варфарин, фенітоїн)) повільним метаболізмом субстратів ізоферменту CYP2C9. Для пацієнтів із повільним метаболізмом (тобто з геном CYP2C9*3/*3) слід розглянути можливість розпочати лікування з половини найменшої рекомендованої дози. Для пацієнтів з повільним метаболізмом з ювенільним ревматоїдним артритом слід розглянути можливість проведення альтернативного лікування.

Діти. Целекоксиб, капсули по 200 мг, не показаний для застосування дітям.

Передозування. Про випадки передозування препаратом не повідомлялося. Відомо, що застосування доз до 2400 мг/добу протягом 10 днів не призвело до розвитку серйозної токсичності. Симптоми, що з'являються після гострого передозування НПЗП, зазвичай обмежуються загальмованістю, сонливістю, нудотою, блюванням і болем в епігастральній ділянці та загалом мають оборотний характер при проведенні підтримувального лікування. Може виникнути шлунково-кишкова кровотеча. Можуть

спостерігатися артеріальна гіпертензія, гостра ниркова недостатність, пригнічення дихання у поодиноких випадках кома. При терапевтичному застосуванні НПЗП повідомляли про розвиток анафілактичних реакцій, що також можуть виникати при передозуванні.

При передозуванні НПЗП пацієнтам слід проводити симптоматичне та підтримувальне лікування. Специфічних антидотів не існує. Інформації щодо виведення цецекоксибу шляхом гемодіалізу не отримано, але, зважаючи на його високий ступінь зв'язування з білками плазми крові (> 97 %), малоймовірно, що діаліз буде корисним у випадку передозування. Протягом 4 годин після перорального прийому препарату пацієнтам із симптомами передозування або при значному передозуванні можна спровокувати блювання і/або призначити активоване вугілля (60-100 г дорослим) і/або осмотичне проносне. Через високий ступінь зв'язування препарату з білками плазми крові форсований діурез, підлучення сечі, гемодіаліз або гемоперфузія можуть бути неефективними.

Побічні реакції.

Існують дані щодо можливості розвитку наступних побічних реакцій.

З боку шлунково-кишкового тракту: біль у животі, діарея, диспепсія, метеоризм, нудота, запор, дивертикуліт, дисфагія, відрижка, езофагіт, гастрит, гастроентерит, гастроєзофагеальний рефлюкс, геморої, грижа стравохідного отвору діафрагми, мелена, сухість у роті, стоматит, тенезми, блювання, кишкова непрохідність, перфорація кишечника, шлунково-кишкова кровотеча, коліт з кровотечею, перфорація стравоходу, панкреатит, ілеус.

З боку серцево-судинної системи: артеріальна гіпертензія, стенокардія, захворювання коронарних артерій, інфаркт міокарда, відчуття посиленого серцебиття, тахікардія, непритомність, застійна серцева недостатність, фібриляція шлуночків, емболія легеневої артерії, порушення мозкового кровообігу, периферична гангрена, тромбофлебіт, васкуліт, тромбоз глибоких вен.

З боку центральної і периферичної нервової системи: головний біль, запаморочення, судоми в ногах, гіпертонус, гіпестезія, мігрень, парестезія.

З боку органів слуху та вестибулярного апарату: глухота, шум у вухах.

З боку печінки та жовчовидільної системи: порушення функції печінки, відхилення від норми печінкових проб, підвищення рівня СГОТ, підвищення рівня СГПТ, жовчокам'яна хвороба, гепатит, жовтяниця, печінкова недостатність.

Порушення метаболізму і харчування: підвищення рівня азоту сечовини крові, підвищення рівня КФК, гіперхолестеринемія, гіперглікемія, гіпокаліємія, підвищення рівня небілкового азоту, збільшення вмісту креатиніну, підвищення рівня лужної фосфатази, збільшення маси тіла, гіпоглікемія, гіпонатріємія.

З боку опорно-рухового апарату: артралгія, артроз, міалгія, синовіїт, тендиніт.

З боку психіки: анорексія, тривожність, підвищення апетиту, депресія, нервозність, сонливість, безсоння.

З боку кровоносної та лімфатичної системи: анемія, екхімоз, носова кровотеча, тромбоцитопенія, агранулоцитоз, апластична анемія, панцитопенія, лейкопенія.

З боку дихальної системи: інфекції верхніх дихальних шляхів, фарингіт, риніт, синусит, бронхіт, бронхоспазм, загострення бронхоспазму, кашель, задишка, ларингіт, пневмонія.

З боку шкіри та підшкірної тканини: висипання, алопеція, дерматит, реакція фоточутливості, свербіж, еритематозні висипання, макулопапульозні висипання, зміни з боку шкіри, сухість шкіри, підвищене потовиділення, кропив'янка, мультиформна еритема, ексфоліативний дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, висипання, що супроводжується еозинофілією та системними проявами (DRESS-синдром або синдром підвищеної чутливості).

Порушення у місці застосування препарату: целюліт, контактний дерматит.

З боку сечовидільної системи: альбумінурія, цистит, дизурія, гематурія, часте сечовипускання, камені у нирках.

Неврологічні розлади: атаксія, схильність до суїциду, асептичний менінгіт, агевзія, аносія, внутрішньочерепний крововилив.

З боку нирок: гостра ниркова недостатність, інтерстиціальний нефрит.

Загальні: біль у спині, периферичний набряк, випадкова травма/травматизація, загострення алергії, алергічна реакція, біль у грудях, генералізовані набряки, набряк обличчя, швидка втомлюваність, підвищення температури тіла (гіпертермія), припливи, грипоподібні симптоми, біль (у тому числі периферичний), сепсис, раптовий летальний наслідок, анафілактична реакція, ангіоневротичний набряк, альвеолярний остит.

Лабораторні показники: подовження активованого часткового тромбoplastинового часу, бактеріурія, збільшення вмісту сечової кислоти у крові, підвищення гематокриту, зниження рівня гемоглобіну, наявність протеїнурії, відхилення від норми показників загального аналізу сечі.
Зазначені нижче додаткові побічні реакції спостерігалися під час довготривалого застосування препарату для профілактики утворення поліпів.

Неврологічні розлади: інфаркт головного мозку.

Порушення з боку органів зору: плаваючі помутніння склистого тіла, кон'юнктивальний крововилив.

Порушення з боку органів слуху і вестибулярного апарату: лабіринтит.

Порушення з боку серця: нестабільна стенокардія, недостатність аортального клапана, атеросклероз коронарних артерій, синусова брадикардія, гіпертрофія шлуночка.

Судинні розлади: тромбоз глибоких вен.

Розлади репродуктивної системи та молочних залоз: кіста яєчника.

Лабораторні показники: підвищення рівня калію у крові, підвищення рівня натрію у крові, зниження вмісту тестостерону в крові.

Пошкодження, отруєння і ускладнення процедур: епікондиліт, розрив сухожилля.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 капсул у блістері, 1 блістер у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПАТ «Київмедпрепарат».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139.