

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

РАНСЕЛЕКС
(RANSELEX)

Склад:

діюча речовина: celecoxib;

1 капсула містить целекоксибу 100 мг або 200 мг;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат, повідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію лаурилсульфат, натрію кроскармелоза, магнію стеарат; *склад капсули:* желатин, натрію лаурилсульфат, титану діоксид (E171).

Лікарська форма. Капсули.

Фармакотерапевтична група.

Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Коксиби. Код АТС M01A H01.

Клінічні характеристики.

Показання.

Симптоматична терапія остеоартриту, ревматоїдного артриту та анкілозуючого спондиліту.

Протипоказання.

- Наявність в анамнезі підвищеної чутливості до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату.
- Відома підвищена чутливість до сульфаніламідів.
- Активна пептична виразка або кровотеча шлунково-кишкового тракту.
- Астма, гострий риніт, носові поліпи, ангіоневротичний набряк, кропив'янка або інші алергічні реакції після прийому ацетилсаліцилової кислоти чи нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), включаючи інгібітори циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), в анамнезі.
- Застосування жінкам репродуктивного віку, які не використовують ефективний метод контрацепції.
- Порушення функції печінки тяжкого ступеня (рівень альбуміну в сироватці крові < 25 г/л або оцінка за шкалою Чайлд-П'ю ≥ 10).
- Порушення функції нирок тяжкого ступеня (встановлений кліренс креатиніну < 30 мл/хв).
- Запальні захворювання кишечника.
- Застійна серцева недостатність (клас II-IV за критеріями NYHA).
- Діагностована ішемічна хвороба серця, захворювання периферичних артерій та/або цереброваскулярне захворювання.

Спосіб застосування та дози.

Остеоартрит

Звичайна рекомендована добова доза становить 200 мг за 1-2 прийоми. У деяких пацієнтів у випадку недостатнього полегшення симптомів збільшення дози до 200 мг 2 рази на добу може підвищити ефективність. Якщо протягом 2 тижнів терапевтичний ефект не зростає, слід розглянути інші варіанти лікування.

Ревматоїдний артрит

Рекомендована початкова добова доза становить 200 мг, розподілених на 2 прийоми. У випадку потреби пізніше цю дозу можна збільшити до 200 мг 2 рази на добу. Якщо протягом двох тижнів терапевтичний ефект не зростає, слід розглянути інші варіанти лікування.

Анкілозуючий спондиліт

Рекомендована добова доза становить 200 мг за 1-2 прийоми. У деяких пацієнтів у випадку недостатнього полегшення симптомів збільшення дози до 400 мг за 1-2 прийоми може підвищити ефективність. Якщо протягом 2 тижнів терапевтичний ефект не зростає, слід розглянути інші варіанти лікування.

Максимальна рекомендована добова доза становить 400 мг для всіх показань.

Ранселекс, капсули, можна застосовувати незалежно від прийому їжі.

Пацієнти літнього віку (> 65 років): як і у дорослих пацієнтів молодшого віку, розпочинати лікування слід з дози 200 мг на добу. У випадку потреби пізніше цю дозу можна збільшити до 200 мг 2 рази на добу. З особливою обережністю слід призначати препарат пацієнтам літнього віку з масою тіла менше 50 кг.

Порушення функції печінки: у пацієнтів з діагностованим помірним порушенням функції печінки та рівнем альбуміну в сироватці крові 25-35 г/л лікування слід розпочинати з половини рекомендованої дози.

Досвід застосування таким пацієнтам обмежується застосуванням у пацієнтів з цирозом печінки.

Порушення функції нирок: досвід застосування целекоксибу пацієнтам з легким або помірним порушенням функції нирок обмежений, тому лікувати таких пацієнтів слід з обережністю.

Пацієнти зі зниженим метаболізмом CYP2C9: целекоксиб слід з обережністю застосовувати пацієнтам із відомим чи очікуваним зниженням активності CYP2C9, що базується на визначенні генотипу або попередньому анамнезі/досвіді застосування інших субстратів CYP2C9, оскільки існує ризик розвитку побічних ефектів, залежних від дози. У таких пацієнтів на початку лікування потрібно застосовувати половину найнижчої рекомендованої дози.

Побічні реакції.

Побічні реакції вказані за класом системи органів та за частотою розвитку, відображаючи дані, отримані з нижчезазначених джерел.

Побічні реакції, про які повідомлялось у пацієнтів з остеоартритом та ревматоїдним артритом з частотою більше 0,01 % і частіше, ніж при застосуванні плацебо, протягом 12 контрольованих (за допомогою плацебо або активного препарату порівняння) клінічних досліджень тривалістю до 12 тижнів при призначенні целекоксибу в дозах 100-800 мг. У додаткових дослідженнях із застосуванням неселективних НПЗЗ (препаратів порівняння) приблизно 7400 пацієнтів з артритом отримували лікування целекоксибом у дозах до 800 мг, включаючи приблизно 2300 пацієнтів, які лікувалися протягом 1 року або довше. Побічні реакції, що спостерігалися при прийомі целекоксибу в цих додаткових дослідженнях, були аналогічними до тих, які мали місце у пацієнтів з остеоартритом та ревматоїдним артритом, зазначених нижче.

Побічні реакції, про розвиток яких повідомлялося частіше, ніж при застосуванні плацебо, у пацієнтів, які отримували целекоксиб у дозі 400 мг на добу в довготривалих дослідженнях профілактики утворення поліпів тривалістю до 3 років.

Побічні реакції, отримані протягом постмаркетингового спостереження як спонтанні повідомлення протягом періоду, коли, за оцінкою, більше 70 млн осіб приймали целекоксиб (у різних дозах, протягом різних періодів часу та за різними показаннями). Оскільки не про всі побічні явища повідомлялося та вони не внесені до бази даних з безпеки, частоту виникнення цих реакцій достовірно визначити неможливо.

Частота виникнення побічних реакцій: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), з невідомою частотою (постмаркетинговий досвід*).

* Побічні реакції, про які спонтанно повідомлялося і які вносилися до бази даних спостереження за безпекою протягом періоду, коли, за оцінкою, більше 70 млн осіб застосовували целекоксиб (у різних дозах, протягом різних періодів часу та за різними показаннями). У результаті частоту виникнення цих реакцій достовірно визначити неможливо. Побічними реакціями, що виникали у популяції, за якою спостерігали протягом постмаркетингового періоду, є тільки ті, що не були зазначені у дослідженнях щодо лікування артриту або профілактики утворення поліпів.

Інфекції та інвазії: часто – синусит, інфекція верхніх відділів дихальних шляхів, інфекція сечовивідних шляхів.

З боку крові та лімфатичної системи: нечасто – анемія; рідко – лейкопенія, тромбоцитопенія; невідома частота – панцитопенія.

З боку імунної системи: часто – погіршення перебігу алергії; невідома частота – тяжкі алергічні реакції, анафілактичний шок, анафілаксія.

Метаболічні порушення: нечасто – гіперкаліємія.

Психічні порушення: часто – безсоння; нечасто – тривога, депресія, стомленість; рідко – сплутаність свідомості; невідома частота – галюцинації.

З боку нервової системи: часто – запаморочення, артеріальна гіпертензія; нечасто – парестезія, сонливість, церебральний інфаркт¹; рідко – атаксія, зміна смакових відчуттів; невідома частота – головний біль, погіршення стану при епілепсії, асептичний менінгіт, агевзія, аносмія, внутрішньочерепний крововилив з летальним наслідком.

З боку органів зору: нечасто – затьмарення зору; невідома частота – кон'юнктивіт, крововилив в око, оклюзія артерій або вен сітківки.

З боку органів слуху: нечасто – дзвін у вухах, гіпоакузія¹.

З боку серцево-судинної системи: дуже часто – артеріальна гіпертензія¹; часто – інфаркт міокарда¹; нечасто – серцева недостатність, відчуття серцебиття, тахікардія, погіршення артеріальної гіпертензії; невідома частота – артимія, припливи, васкуліт, легенева емболія.

З боку дихальної системи: часто – фарингіт, риніт, кашель, диспноє¹; невідома частота – бронхоспазм.

З боку травного тракту: часто – біль у животі, діарея, диспепсія, метеоризм, блювання¹, дисфагія¹; нечасто – запор, відрижка, гастрит, стоматит, погіршення перебігу запального захворювання травного тракту; рідко – виразка дванадцятипалої кишки, шлунка, стравоходу, тонкої та товстої кишки, перфорація кишечника, запалення стравоходу, мелена, панкреатит; невідома частота – нудота, шлункова-кишкова кровотеча, коліт/погіршення перебігу коліту.

З боку гепатобіліарної системи: нечасто – порушення функції печінки, підвищення АСТ та АЛТ; рідко – підвищення рівнів печінкових ферментів; невідома частота – печінкова недостатність (у деяких випадках з летальним наслідком або з необхідністю трансплантації печінки), фульмінантний гепатит (у деяких випадках з летальним наслідком), некроз печінки, гепатит, жовтяниця.

З боку шкіри: часто – висипання, свербіж; нечасто – кропив'янка; рідко – алопеція, фоточутливість; невідома частота – екхімоз, бульозні висипання, екзофіліативний дерматит, мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, ангіоневротичний набряк, гострий генералізований екзантематозний пустульоз.

З боку кістково-м'язової системи: нечасто – судоми ніг; невідома частота – артралгія, міозит.

З боку сечовивідної системи: нечасто – підвищення рівня креатиніну, підвищення рівня азоту сечовини крові; невідома частота – гостра ниркова недостатність, інтерстиціальний нефрит, гіпонатріємія.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: невідома частота – порушення менструального циклу (не уточнено).

Загальні порушення: часто – грипоподібні симптоми, периферичний набряк/затримка рідини.

¹ Побічні явища, які мали місце під час досліджень профілактики утворення поліпів за участю пацієнтів, які отримували целекоксиб у дозі 400 мг на добу у двох клінічних дослідженнях тривалістю до 3 років. Стосовно досліджень профілактики утворення поліпів вище перелічені тільки ті побічні явища, які раніше відзначалися протягом постмаркетингового спостереження або розвивалися набагато частіше, ніж у дослідженнях артриту. Крім того, в ході досліджень профілактики утворення поліпів мали місце наступні *раніше невідомі* побічні реакції, які розвивалися у пацієнтів, які отримували целекоксиб у дозі 400 мг на добу у двох клінічних дослідженнях тривалістю до 3 років. *Часто:* стенокардія, синдром подразненого кишечника, нефролітіаз, підвищення рівня креатиніну в крові, доброякісна гіперплазія простати, збільшення маси тіла. *Нечасто:* інфекції, спричинені *Helicobacter*, оперізувальний лишай, бешиха, бронхопневмонія, лабіринтит, інфекція ясен, ліпома, плаваюче помутніння скловидного тіла, кон'юнктивальні геморагії, тромбоз глибоких вен, дисфонія, гемороїдальна кровотеча, часта дефекація, виразки ротової порожнини, алергічний дерматит, гангліоніт, ніктурія, вагінальна кровотеча, болючість молочних залоз, перелом нижньої кінцівки, підвищення рівня натрію в крові. У кінцевих даних (розглянутих), отриманих у результаті досліджень профілактики утворення поліпів, за участю пацієнтів, які отримували целекоксиб у дозі 400 мг на добу протягом періоду до 3 років, коефіцієнт перевищення щодо плацебо для інфаркту міокарда становив 7,6 явищ на 1000 пацієнтів (нечасто), а для інсульту (тип не уточнений) коефіцієнта перевищення щодо плацебо не було.

Передозування.

Клінічний досвід стосовно передозування відсутній. У здорових добровольців призначення разової дози до 1200 мг або застосування багаторазових доз до 1200 мг двічі на добу протягом 9 днів не призводило до клінічно значущих побічних ефектів.

Лікування. У випадку можливого передозування слід надати відповідну підтримуючу медичну допомогу, наприклад видалення вмісту шлунка, клінічне обстеження та, якщо необхідно, призначення симптоматичного лікування. Малоімовірно, що діаліз буде ефективним методом виведення препарату через високий рівень зв'язування препарату з білками.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Клінічні дані щодо застосування целекоксибу для лікування вагітних відсутні. Потенційний ризик для людини у період вагітності невідомий, але виключати його не можна. Целекоксиб, які інші препарати, які інгібують синтез простагландинів, може пригнічувати скоротливу активність матки та спричинити передчасне закриття артеріального протоку у плода в останньому триместрі вагітності. Целекоксиб протипоказаний у період вагітності та жінкам, які планують вагітність. Якщо жінка завагітніє протягом лікування, целекоксиб необхідно відмінити.

При застосуванні целекоксибу невеликою кількістю жінок у період годування груддю було виявлено, що рівень проникнення целекоксибу у грудне молоко є дуже низьким. Жінкам, які застосовують целекоксиб, слід припинити годування груддю.

Діти.

Не застосовують.

Особливості застосування.

У пацієнтів, які застосовували целекоксиб, спостерігались ускладнення з боку верхніх відділів травного тракту (перфорації, виразки або кровотечі), у деяких випадках з летальними наслідками. Рекомендовано з обережністю застосовувати препарат пацієнтам з найбільшим ризиком розвитку ускладнень з боку травного тракту (ТТ) при лікуванні НПЗП: пацієнтів літнього віку, пацієнтів, які одночасно приймають будь-який інший НПЗП або ацетилсаліцилову кислоту, або пацієнтів із захворюваннями ТТ в анамнезі, такими як виразка та шлунково-кишкова кровотеча.

Існує подальше зростання ризику виникнення побічних ефектів целекоксибу з боку ТТ (виразка ТТ або інші ускладнення з боку ТТ) при одночасному застосуванні целекоксибу та ацетилсаліцилової кислоти (навіть у низьких дозах). У тривалих клінічних дослідженнях значуща відмінність у безпеці для ТТ між селективними інгібіторами ЦОГ-2 та ацетилсаліциловою кислотою порівняно з іншими НПЗП та ацетилсаліциловою кислотою не доведена.

Слід уникати одночасного застосування целекоксибу та НПЗП неаспіринового ряду.

У тривалих плацебо-контрольованих дослідженнях за участю пацієнтів зі спорадичними аденоматозними поліпами, які отримували целекоксиб у дозах 200 мг 2 рази на добу або 400 мг 2 рази на добу, спостерігалася більша кількість тяжких кардіоваскулярних явищ, переважно інфаркту міокарда, порівняно з плацебо.

Оскільки ризики для серцево-судинної системи внаслідок прийому целекоксибу підвищуються з дозою та тривалістю лікування, слід застосовувати по можливості найкоротші курси терапії та мінімальні ефективні дози. Слід періодично повторно оцінювати потребу пацієнта у полегшенні симптомів та реакцію на терапію, особливо у пацієнтів з остеоартритом.

Пацієнтам з наявністю значних факторів ризику розвитку кардіоваскулярних явищ (наприклад з артеріальною гіпертензією, гіперліпідемією, цукровим діабетом та курцям) призначати целекоксиб слід тільки після ретельної оцінки. Селективні інгібітори ЦОГ-2 не замінюють ацетилсаліцилову кислоту у профілактиці кардіоваскулярних тромбоемболічних захворювань, оскільки вони не мають антиагрегантних властивостей. Тому не слід припиняти антиагрегантну терапію.

Як і при застосуванні інших препаратів, здатних пригнічувати синтез простагландинів, у хворих, які приймають целекоксиб, спостерігалися затримка рідини в організмі та набряки. Тому целекоксиб слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які мають в анамнезі серцеву недостатність, дисфункцію лівого шлуночка або артеріальну гіпертензію (АГ), а також у пацієнтів з існуючими набряками з будь-якої іншої причини, оскільки інгібування простагландинів може призвести до погіршення функції нирок та затримки рідини. Також необхідно з обережністю призначати лікування пацієнтам, які приймають діуретики або мають інші причини для розвитку гіповолемії.

Як і всі НПЗЗ, цецекоксиб може призводити до розвитку артеріальної гіпертензії чи погіршення перебігу вже існуючої АГ, а також сприяти зростанню частоти виникнення кардіоваскулярних ускладнень. Слід ретельно контролювати артеріальний тиск на початку застосування цецекоксибу та протягом усього курсу лікування.

Порушення функції нирок або печінки та особливо порушення функції серця з великою вірогідністю можуть розвиватися у пацієнтів літнього віку, тому під час лікування цецекоксибом вони мають перебувати під постійним наглядом лікаря.

Цецекоксиб, як і інші НПЗЗ, може токсично впливати на нирки. У клінічних дослідженнях із застосуванням цецекоксибу було продемонстровано, що цей препарат впливав на нирки таким же чином, як і НПЗЗ порівняння. Пацієнти з порушеною функцією нирок, серцевою недостатністю, дисфункцією печінки, пацієнти літнього віку належать до групи підвищеного ризику розвитку ниркової токсичності. Стан таких пацієнтів під час лікування цецекоксибом слід постійно контролювати.

При прийомі цецекоксибу повідомлялося про розвиток тяжких реакцій з боку печінки, включаючи фюльмінантний гепатит (у деяких випадках – з летальним наслідком), некроз печінки та печінкову недостатність (у деяких випадках – з летальним наслідком або з необхідністю трансплантації печінки). У випадках, коли був зазначений час до появи реакції, більшість тяжких побічних реакцій з боку печінки розвивалася упродовж 1 місяця після початку терапії цецекоксибом.

Якщо протягом лікування у пацієнта погіршиться функція будь-якої системи органів, вказаної вище, слід провести відповідні заходи та розглянути можливість припинення лікування цецекоксибом.

Цецекоксиб пригнічує CYP2D6. Хоча цецекоксиб не є потужним інгібітором цього ферменту, може знадобитися зниження дози препаратів, доза яких титрується індивідуально, та які метаболізуються за допомогою CYP2D6.

Слід обережно лікувати пацієнтів зі слабким метаболізмом CYP2C9.

Дуже рідко при застосуванні цецекоксибу повідомлялося про серйозні реакції з боку шкіри (деякі – з фатальним наслідком), включаючи ексфоліативний дерматит, синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз. Найбільший ризик розвитку цих реакцій загрожує пацієнтам на початковому етапі лікування: більшість таких випадків спостерігалася протягом першого місяця терапії.

Повідомлялося про розвиток серйозних реакцій гіперчутливості (анафілактичного шоку та ангіоневротичного набряку) у пацієнтів, які отримували цецекоксиб. Найбільший ризик появи серйозних шкірних реакцій або реакцій гіперчутливості у пацієнтів з алергією на сульфаніламиди або алергічними реакціями на будь-який інший препарат в анамнезі. Цецекоксиб слід відмінити при перших проявах висипань на шкірі, ушкоджень слизової оболонки або інших проявах підвищеної чутливості.

Цецекоксиб може маскувати лихоманку та інші ознаки запалення.

У пацієнтів, які одночасно застосовують варфарин, спостерігалися випадки серйозної кровотечі.

Слід з обережністю призначати комбіноване лікування цецекоксибом та варфарином або іншими антикоагулянтами для перорального застосування.

Препарат містить лактозу. Пацієнтам з рідкісними спадковими захворюваннями, такими як непереносимість галактози, недостатність лактази або мальабсорбція глюкози-галактози, не можна приймати Ранселекс.

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

Пацієнтам, які під час застосування цецекоксибу відчувають запаморочення, вертиго або сонливість, повинні утримуватись від керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Фармакодинамічні взаємодії

У пацієнтів, які отримують варфарин або інші антикоагулянти, антикоагулянтну активність слід контролювати особливо пильно протягом перших днів застосування цецекоксибу або під час зміни його дози, оскільки у цих пацієнтів підвищений ризик виникнення кровотечі. Тому у пацієнтів, які приймають пероральні антикоагулянти, слід часто перевіряти протромбіновий час та МНВ, зокрема протягом перших днів застосування цецекоксибу або під час зміни його дози.

Повідомлялося про кровотечі (іноді летальні) у зв'язку зі збільшенням протромбінового часу, переважно у пацієнтів літнього віку, а також у пацієнтів, які одночасно застосовують целекоксиб і варфарин.

НПЗЗ здатні зменшувати ефект діуретиків та гіпотензивних засобів. У випадку НПЗЗ ризик виникнення гострої ниркової недостатності, зазвичай зворотної, може підвищуватися у деяких пацієнтів з порушенням функції нирок (наприклад у пацієнтів з дегідратацією або у пацієнтів літнього віку), коли інгібітори АПФ або антагоністи рецептора ангіотензину II призначаються у комбінації з НПЗЗ, включаючи целекоксиб. Тому таку комбіновану терапію слід призначати з обережністю, особливо пацієнтам літнього віку. Пацієнтам слід мати адекватну гідратацію. Після початку супутньої терапії, а потім періодично, слід контролювати функцію нирок.

Протягом клінічного дослідження тривалістю 28 днів за участю пацієнтів з артеріальною гіпертензією I та II стадії, яка контролюється за допомогою лізиноприлу, прийом целекоксибу у дозі 200 мг 2 рази на добу не призводив до клінічно значущого підвищення середнього добового показника діастолічного або систолічного тиску при порівнянні з плацебо, що визначалося протягом добового амбулаторного моніторингу артеріального тиску. Серед пацієнтів, які отримували целекоксиб у дозі

200 мг 2 рази на добу, 48 % були розцінені як несприйнятливі до лізиноприлу на останньому відвідуванні клініки (що визначалося як діастолічний тиск, виміряний за допомогою манжети, > 90 мм рт. ст. або підвищення діастолічного тиску, виміряного за допомогою манжети, на > 10 % порівняно з початковим рівнем). У групі плацебо таких пацієнтів було 27 %, і ця різниця була статистично значущою.

Вважається, що супутній прийом НПЗП та циклоспорину або такролімусу посилює нефротоксичний ефект останніх. При комбінованому застосуванні целекоксибу та будь-якого з цих препаратів слід контролювати функцію нирок.

Целекоксиб можна застосовувати з низькими дозами ацетилсаліцилової кислоти, але він не заміняє її у профілактиці серцево-судинних захворювань. Як і при застосуванні інших НПЗЗ, у наведеній інформації за результатами клінічних досліджень відзначався підвищений ризик утворення виразок травного тракту або інших шлунково-кишкових ускладнень при супутньому застосуванні низьких доз ацетилсаліцилової кислоти порівняно з монотерапією целекоксибом.

Фармакокінетичні взаємодії

Вплив целекоксибу на інші препарати

Целекоксиб є інгібітором CYP2D6. Протягом лікування целекоксибом плазмові концентрації субстрату CYP2D6 декстрометорфану підвищувалися на 136 %. При супутньому застосуванні целекоксибу можуть підвищуватися плазмові концентрації препаратів, які є субстратами цього ферменту. Прикладами препаратів, які метаболізуються за допомогою CYP2D6, є антидепресанти (трициклічні та інгібітори зворотного захоплення серотоніну), нейролептики, протиаритмічні засоби тощо. На початку лікування целекоксибом, при підвищенні дози або припиненні лікування може знадобитися зниження дози субстратів CYP2D6, які титруються індивідуально.

Дослідження *in vitro* виявили потенціал целекоксибу пригнічувати метаболізм, каталізований CYP2C19. Клінічне значення цих даних *in vitro* невідоме. Серед прикладів препаратів, метаболізм яких відбувається за допомогою CYP2C19, – діазепам, циталопрам та іміпрамін.

У дослідженні взаємодії целекоксиб не виявляв клінічно значущого впливу на фармакокінетику пероральних контрацептивів (норетістерону 1 мг/етинілестрадіолу 35 мкг).

Целекоксиб не має клінічно значущого впливу на фармакокінетику толбутаміду (субстрату CYP2C9) або глібенкламіду.

У пацієнтів із ревматоїдним артритом целекоксиб не мав статистично значущого впливу на фармакокінетику (плазмовий та нирковий кліренс) метотрексату (у дозі для лікування ревматичних захворювань). Проте, при комбінованому застосуванні цих двох засобів слід проводити належний моніторинг токсичності, пов'язаної із застосуванням метотрексату.

У здорових добровольців одночасне застосування целекоксибу 200 мг 2 рази на добу та літію 450 мг 2 рази на добу призводило до підвищення значення максимальної концентрації у плазмі крові (C_{max}) літію в середньому на 16 %, а значення площі під кривою «концентрація-час» (AUC) – на 18 %. Тому на початку застосування целекоксибу або при його відміні слід пильно спостерігати за станом пацієнтів, які отримують препарати літію.

Вплив інших препаратів на целекоксиб

У пацієнтів зі слабким метаболізмом СУР2С9 та підвищеною системною експозицією целекоксибу супутнє лікування інгібіторами СУР2С9 може призвести до подальшого підвищення експозиції целекоксибу. Пацієнтам зі слабким метаболізмом СУР2С9 не слід призначати подібні комбінації. Оскільки метаболізм целекоксибу відбувається головним чином за допомогою СУР2С9, пацієнтам, які отримують флуконазол, слід призначати половину рекомендованої дози. Одночасне застосування одноразової дози целекоксибу 200 мг та флуконазолу 200 мг 1 раз на добу, сильнодіючого інгібітору СУР2С9, призводило до підвищення значення C_{\max} целекоксибу в середньому на 60 %, а значення АUC – на 130 %. Одночасне застосування індукторів СУР2С9, таких як рифампіцин, карбамазепін та барбітурати може знизити плазмові концентрації целекоксибу.

Впливу кетоконазолу або антацидних засобів на фармакокінетику целекоксибу не спостерігалось.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Целекоксиб є пероральним селективним інгібітором циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) у клінічному діапазоні дозування (200-400 мг на добу). У здорових добровольців у цьому діапазоні дозування не спостерігалось статистично значущого пригнічення ЦОГ-1 (яке оцінювалось як пригнічення *ex vivo* утворення тромбоксану В2 [ТхВ2]).

Циклооксигеназа відповідає за утворення простагландинів. Були виявлені дві її ізоформи, ЦОГ-1 та ЦОГ-2. ЦОГ-2 є ізоформою ферменту, яка індукується стимулами про-запалення, та є головним фактором синтезу простаноїдних медіаторів болю, запалення та лихоманки. ЦОГ-2 також задіяна у процесі овуляції, імплантації та закритті артеріального протоку, регуляції функції нирок та функцій центральної нервової системи (спричинення лихоманки, відчуття болю та когнітивна функція). Також вона може грати роль у загоєнні виразок. ЦОГ-2 була виявлена у тканинах навколо виразок шлунка у людини, але її значення для загоєння виразок не встановлене.

Відмінності у антитромбоцитарній активності між деякими НПЗЗ, що інгібують ЦОГ-1, та селективними інгібіторами ЦОГ-2 може мати клінічне значення для пацієнтів з ризиком виникнення тромбоемболічних реакцій. Селективні інгібітори ЦОГ-2 зменшують утворення системного (і тому, вірогідно, ендотеліального) простагландину, не впливаючи на тромбоцитарний тромбоксан.

Целекоксиб є піразолом із заміщеним діарилом, хімічно подібним до інших неаріламінових сульфонамідів (наприклад тіазидів, фуросеміду), але відрізняється від аріламінових сульфонамідів (наприклад сульфаметоксазолу та інших сульфонамідних антибіотиків).

Після введення високих доз целекоксибу спостерігався дозозалежний вплив на утворення ТхВ2. Проте у здорових пацієнтів у невеликих дослідженнях застосування багаторазових доз 600 мг 2 рази на добу (втричі більше за максимальну рекомендовану дозу) целекоксиб не впливав на агрегацію тромбоцитів та час кровотечі порівняно з плацебо.

Для підтвердження ефективності та безпеки препарату при лікуванні остеоартриту, ревматоїдного артриту та анкілозуючого спондиліту було проведено кілька досліджень.

Застосування целекоксибу для лікування запалення та болю при остеоартриті коліна та кульшового суглобу оцінювалось приблизно у 4200 пацієнтів у дослідженнях, контрольованих за допомогою плацебо та активного препарату, тривалістю до 12 тижнів. Препарат також оцінювався для лікування запалення та болю при ревматоїдному артриті приблизно у 2100 пацієнтів у дослідженнях, контрольованих за допомогою плацебо та активного препарату, тривалістю до 24 тижнів. Добові дози целекоксибу 200-400 мг забезпечували знеболювання протягом 24 годин з моменту прийому препарату. Целекоксиб оцінювався для симптоматичного лікування анкілозуючого спондиліту у 896 пацієнтів у дослідженнях, контрольованих за допомогою плацебо та активного препарату, тривалістю до 12 тижнів. Целекоксиб у дозах 100 мг 2 рази на добу, 200 мг на добу, 200 мг 2 рази на добу та 400 мг на добу у цих дослідженнях продемонстрував значне полегшення болю, зниження загальної активності захворювання та покращення функціонування при анкілозуючому спондиліті.

Було проведено п'ять рандомізованих подвійних сліпих контрольованих досліджень, у яких передбачалося проведення ендоскопічного обстеження верхніх відділів ТТ, за участю приблизно 4500 пацієнтів, у яких на початковому етапі виразок не було (целекоксиб призначали у дозах 50-400 мг 2 рази на добу). В ендоскопічних дослідженнях тривалістю 12 тижнів целекоксиб (у дозах 100-800 мг на добу) представляв значно менший ризик утворення виразок шлунка та дванадцятипалої кишки порівняно з напроксеном

(1000 мг на добу) та ібупрофеном (2400 мг на добу). Ці дані не узгоджувалися при порівнянні з диклофенаком (150 мг на добу). У двох дванадцятитижневих дослідженнях відсоток пацієнтів з виразками шлунка та дванадцятипалої кишки, виявленими за допомогою ендоскопії, істотно не відрізнявся у пацієнтів, які отримували плацебо та целекоксиб у дозах 200 та 400 мг 2 рази на добу.

У проспективному тривалому дослідженні безпеки віддалених результатів (тривалістю від 6 до 15 місяців) 5800 пацієнтів з остеоартритом та 2200 пацієнтів з ревматоїдним артритом отримували целекоксиб у дозі 400 мг 2 рази на добу (в 4 та 2 рази більше за дози, рекомендовані при остеоартриті та ревматоїдному артриті), ібупрофен 800 мг 3 рази на добу або диклофенак 75 мг 2 рази на добу (терапевтичні дози для обох препаратів). 22 % учасників приймали супутні низькі дози ацетилсаліцилової кислоти (325 мг на добу) головним чином для профілактики серцево-судинних захворювань. Стосовно основної кінцевої точки ускладненої виразки (яка визначалася як шлунково-кишкова кровотеча, перфорація або обструкція) целекоксиб майже не відрізнявся від ібупрофену або диклофенаку. Також для об'єднаної групи, яка приймала НПЗЗ, статистично значущої різниці для ускладнених виразок не було (відносний ризик 0,77, ДІ 95 % 0,41-1,46, виходячи з усієї тривалості дослідження). Для комбінованої кінцевої точки, ускладнені та симптоматичні виразки, частота виникнення була значно нижчою у групі, яка отримувала целекоксиб, порівняно з групою, яка отримувала НПЗЗ (відносний ризик 0,66, ДІ 95 % 0,45-0,97), але не між целекоксибом та диклофенаком. У пацієнтів, які отримували целекоксиб та супутні низькі дози ацетилсаліцилової кислоти, в 4 рази частіше розвивалися ускладнені виразки порівняно з тими, які приймали лише целекоксиб. Частота появи клінічно значущого зниження рівня гемоглобіну (> 2 г/дл), підтвердженого повторними аналізами, була значно нижчою у пацієнтів, які отримували целекоксиб, порівняно з групою, яка отримувала НПЗП (відносний ризик 0,29, ДІ 95 % 0,17-0,48). Значно нижча частота виникнення цього явища при прийомі целекоксибу зберігалася як при одночасному застосуванні ацетилсаліцилової кислоти, так і без неї.

У проспективному рандомізованому дослідженні безпеки тривалістю 24 тижні за участю пацієнтів віком 60 років або з наявністю в анамнезі виразок шлунка та дванадцятипалої кишки (пацієнтів, які приймали ацетилсаліцилову кислоту, виключали) відсоток пацієнтів зі зниженням рівня гемоглобіну (2 г/дл) та/або гематокриту (10 %) внаслідок підтверджених або можливих порушень з боку травного тракту був нижчим у пацієнтів, які отримували целекоксиб у дозі 200 мг 2 рази на добу (N=2238) порівняно з пацієнтами, які отримували диклофенак SR в дозі 75 мг 2 рази на добу плюс омепразол у дозі 20 мг 1 раз на добу (N=2246) (0,2 % порівняно з 1,1 % для етіології, пов'язаної з порушеннями з боку травного тракту, $p=0,004$; 0,4 % порівняно з 2,4 % для можливої етіології, пов'язаної з порушеннями з боку травного тракту, $p=0,0001$). Частота клінічних проявів ускладнень з боку травного тракту, таких як перфорація, обструкція або кровотеча, була дуже низькою, при чому відмінностей між групами лікування не було (4-5 на групу).

Кардіоваскулярна безпека – довготривалі дослідження за участю пацієнтів зі спорадичними аденоматозними поліпами

Були проведені два дослідження застосування целекоксибу, в яких брали участь пацієнти зі спорадичними аденоматозними поліпами. В одному з досліджень (дослідження 1) було зафіксоване дозозалежне підвищення комбінованої кінцевої точки – кардіоваскулярної смерті, інфаркту міокарда або інсульту (підтвержені) при прийомі целекоксибу порівняно з плацебо протягом 3 років лікування. В іншому дослідженні (дослідження 2) не було продемонстровано статистично значущого підвищення ризику появи тієї самої комбінованої кінцевої точки.

У дослідженні 1 відносні ризики порівняно з плацебо для комбінованої кінцевої точки (підтвердженої) – кардіоваскулярної смерті, інфаркту міокарда або інсульту – становили 3,4 (ДІ 95 % 1,4-8,5) при застосуванні 400 мг целекоксибу двічі на добу та 2,8 (ДІ 95 % 1,1-7,2) при застосуванні 200 мг целекоксибу 2 рази на добу. Кумулятивні рівні для цієї комбінованої кінцевої точки протягом періоду більше 3 років становили 3,0 % (20/671 пацієнтів) та 2,5 % (17/685 пацієнтів), відповідно, порівняно з 0,9 % (6/679 пацієнтів) для плацебо. Підвищення значень для обох груп, які приймали целекоксиб, порівняно з плацебо були, головним чином, обумовлені інфарктом міокарда.

У дослідженні 2 відносний ризик порівняно з плацебо для тієї самої комбінованої кінцевої точки (підтвердженої) дорівнював 1,2 (ДІ 95 % 0,6-2,4) при застосуванні 400 мг целекоксибу 1 раз на добу порівняно з плацебо. Кумулятивні рівні для цієї комбінованої кінцевої точки протягом періоду більше 3 років становили 2,3 % (21/933 пацієнти) та 1,9 % (12/628 пацієнти) відповідно. Частота інфаркту міокарда (підтверджена) становила 1,0 % (9/933 пацієнти) при застосуванні 400 мг целекоксибу 1 раз на добу та 0,6 % (4/628 пацієнти) при застосуванні плацебо.

Дані, отримані у результаті тривалого дослідження профілактики хвороби Альцгеймера, не показали значного підвищення кардіоваскулярного ризику при прийомі 200 мг целекоксибу 2 рази на добу порівняно з плацебо. Відносний ризик порівняно з плацебо для аналогічної комбінованої точки (кардіоваскулярна смерть, інфаркт міокарда або інсульт) становив 1,14 (ДІ 95 % 0,61-2,12) при прийомі 200 мг целекоксибу 2 рази на добу. Частота інфаркту міокарду становила 1,1 % (8/717 пацієнти) при прийомі 200 мг целекоксибу 2 рази на добу та 1,2 % (13/1070 пацієнтів) при застосуванні плацебо.

Фармакокінетика. Целекоксиб добре всмоктується, концентрація його у плазмі крові досягає максимального рівня приблизно через 2-3 години. Прийом з їжею (з високим вмістом жирів) затримує всмоктування приблизно на 1 годину.

Виводиться целекосиб головним чином за допомогою метаболізму. У незміненому стані з сечею виділяється менше 1 % дози. Індивідуальна варіабельність параметрів експозиції целекоксибу може відрізнятися у 10 разів. У терапевтичному діапазоні дозування целекосиб демонструє незалежну від дози та часу фармакокінетику. Зв'язування з білками плазми крові становить приблизно 97 % при терапевтичній плазмовій концентрації та препарат практично не зв'язується з еритроцитами. Період напіввиведення становить 8-12 годин. Рівноважна концентрація у плазмі крові досягається протягом 5 днів лікування. Фармакологічна активність властива початковому препарату. Основні метаболіти, виявлені у кровообігу, не мали активності проти ЦОГ-1 та ЦОГ-2, яку можна було б визначити.

Целекоксиб метаболізується головним чином за участю цитохрому P450 2C9. Три його метаболіти, виявлені у плазмі крові людини (первинний спирт, відповідна карбонова кислота та кон'югат глюкуроніду) є неактивним щодо інгібування ЦОГ-1 та ЦОГ-2.

Активність цитохрому P450 2C9 знижена в осіб з генетичним поліморфізмом, що призводить до зниження активності цього ферменту, наприклад у осіб з гомозиготним поліморфізмом ферменту CYP2C9*3.

У фармакокінетичному дослідженні застосування 200 мг целекоксибу 1 раз на добу здоровими добровольцями, генотипованими як CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*3 або CYP2C9*3/*3, медіана C_{max} та AUC_{0-24} целекоксибу на 7 день була майже у 4 та у 7 разів більша у пацієнтів, генотипованих як CYP2C9*3/*3, порівняно з іншими генотипами. У трьох окремих дослідженнях прийому одноразових доз, в яких взяли участь всього 5 пацієнтів, генотипованих як CYP2C9*3/*3, значення AUC_{0-24} однократної дози майже у 3 рази перевищувало цей показник у пацієнтів з нормальним метаболізмом. Встановлено, що гомозигота *3/*3 генотипу зустрічається з частотою 0,3-1 % серед різних етнічних груп.

Застосування целекоксибу пацієнтам з відомою або очікуваною зниженою активністю CYP2C9, що базується на попередньому анамнезі/досвіді застосування інших субстратів CYP2C9, потрібно проводити обережно.

Клінічно значущих відмінностей фармакокінетичних параметрів целекоксибу між пацієнтами літнього віку, які належать до афроамериканців, та пацієнтами європеїдної раси виявлено не було.

Плазмові концентрації целекоксибу майже на 100 % підвищуються у жінок літнього віку (> 65 років).

Порівняно з пацієнтами з нормальною функцією печінки у пацієнтів з легким порушенням функції печінки значення C_{max} целекоксибу підвищується у середньому на 53 %, а значення AUC – на 26 %. У пацієнтів з помірним порушенням функції печінки ці показники становлять 41 % та 146 % відповідно.

Метаболічна здатність у пацієнтів з легким та помірним порушенням функції печінки найкраще корелювала з їхніми показниками альбуміну. У пацієнтів з легким та помірним порушенням функції печінки (з рівнем альбуміну в сироватці крові 25-35 г/л) лікування слід розпочинати з половини рекомендованої дози. Пацієнти з тяжким порушенням функції печінки (сироватковий альбумін < 25 г/л) не брали участь у дослідженнях, тому цій групі пацієнтів целекосиб протипоказаний.

Досвід застосування целекоксибу пацієнтам з порушенням функції нирок незначний. Фармакокінетика целекоксибу не досліджувалася у пацієнтів з порушенням функції нирок, але мало ймовірно, щоб вона суттєво змінювалася. Таким чином, при лікуванні пацієнтів з порушенням функції нирок слід виявляти обережність. Застосування препарату при тяжкому порушенні функції нирок протипоказане.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості:

капсули по 100 мг: білі або майже білі тверді желатинові капсули з написом «СС» на кришці та «100» на корпусі капсули чорними чорнилами, які містять гранульований порошок білого або майже білого кольору;

капсули по 200 мг: білі або майже білі тверді желатинові капсули з написом «СС» на кришці та «200» на корпусі капсули чорними чорнилами, які містять гранульований порошок білого або майже білого кольору;

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

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

Упаковка.

Капсули по 100 мг – по 10 капсул у блістері; по 1 блістеру в картонній коробці.

Капсули по 200 мг – по 10 капсул у блістері; по 1 блістеру в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Ранбаксі Лабораторіс Лімітед.

Місцезнаходження.

Індастріал Ареа – 3, Девас – 455001, Індія/Industrial Area – 3, Dewas – 455001, India.