

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЦЕЛЕБРЕКС®
(CELEBREX®)

Склад:

діюча речовина: celecoxib; 1 капсула містить 200 мг целекоксибу;
допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; натрію лаурилсульфат; повідон; натрію кроскармеллоза; магнію стеарат; желатин; титану діоксид (Е 171); шелак; етанол безводний; спирт ізопропіловий; спирт бутиловий; пропіленгліколь; аміаку розчин концентрований; заліза оксид жовтий (Е 172).

Лікарська форма. Капсули.

Основні фізико-хімічні властивості: непрозорі тверді желатинові капсули від білого до майже білого кольору з нанесеною золотим чорнилом лінією, що містить надписи білим кольором «200» на корпусі та «7767» на кришечці.

Фармакотерапевтична група. Протизапальні та антиревматичні засоби. Коксиби. Код АТХ М01А Н01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

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

Тромбоцити. У клінічних дослідженнях за участю здорових добровольців Целебрекс® в однократних дозах до 800 мг і багатократних дозах 600 мг двічі на добу протягом періоду до 7 днів (що перевищує рекомендовані терапевтичні дози) не зменшував агрегації тромбоцитів і не збільшував час кровотечі. Целебрекс® не може замінити аспірин у профілактиці серцево-судинних захворювань, оскільки відсутній вплив на тромбоцити. Невідомо, чи впливає Целебрекс® на тромбоцити у плані підвищення ризику розвитку серйозних серцево-судинних тромботичних побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням препарату Целебрекс®.

Затримка рідини. Пригнічення синтезу PGE₂ може призводити до затримки натрію та води 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 води у збірних трубочках, перешкоджаючи дії антидіуретичного гормону.

Фармакокінетика.

Абсорбція Пікові концентрації целекоксибу 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 200 мг двічі 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.

Фармакокінетичні параметри целекоксибу, які спостерігалися у групі здорових добровольців, наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Фармакокінетика однократної дози (200 мг) целекоксибу у здорових добровольців

Середні (КВ (%)) значення фармакокінетичних параметрів				
C_{max} , нг/мл	T_{max} , год	Ефективний $t_{1/2}$, год	V_{ss}/F , л	CL/F , л/год
705 (38)	2,8 (37)	11,2 (31)	429 (34)	27,7 (28)

¹ Добровольці натще (n=36, 19–52 роки)

Вплив їжі. Якщо капсули препарату Целебрек® приймати разом з їжею з високим вмістом жирів, пікові концентрації у плазмі крові досягають 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 препарату Целебрек® з антацидами, які містять алюміній і магній, призводило до зниження концентрацій целекоксибу у плазмі крові зі зменшенням C_{max} на 37 % і AUC на 10 %. Целебрек® у дозах до 200 мг двічі на добу можна приймати незалежно від прийому їжі. Вищі дози препарату (400 мг двічі на добу) слід приймати з їжею для покращення абсорбції.

У здорових дорослих добровольців загальна системна експозиція (AUC) целекоксибу 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 показника C_{max} , T_{max} або $t_{1/2}$ не спостерігалось.

Розподіл. У здорових добровольців целекоксибу межах діапазону клінічних доз має високий ступінь зв'язування з білками крові (~97 %). Дослідження *in vitro* показують, що целекоксиб зв'язується переважно з альбуміном і меншою мірою - з α -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 у печінці, при цьому в сечі та калі виявляється невелика (<3 %) кількість незміненого лікарського засобу. Після перорального застосування однократної дози препарату, міченого радіоізотопом, близько 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 близько 500 мл/хв.

Пацієнти літнього віку. У пацієнтів літнього віку (понад 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 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. Популяційний аналіз фармакокінетики препарату Целебрек®, капсули по 200 мг, у дітей не досліджували.

Расова приналежність. Результати метааналізу досліджень фармакокінетики свідчать про те, що AUC целекоксибу є приблизно на 40 % більшою у представників негроїдної раси порівняно з пацієнтами європеїдної раси. Причина і клінічна значущість цього спостереження невідомі.

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 з печінковою недостатністю середнього ступеня (клас В за шкалою Чайлда-П'ю) рекомендовану добову дозу препарату Целебрек® слід зменшити приблизно на 50 %. Досліджень з участю пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю (клас С за шкалою Чайлда-П'ю) не проводили. Целебрек® не рекомендується застосовувати пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю.

Ниркова недостатність. Згідно з порівняннями результатів досліджень, AUC целекоксибу була приблизно на 40 % нижчою у пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю (швидкість клубочкової фільтрації 35-60 мл/хв), ніж у пацієнтів з нормальною функцією нирок. Значущого зв'язку між швидкістю клубочкової фільтрації і кліренсом целекоксибу виявлено не було. Досліджень з участю пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю не проводили. Як і з іншими нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП), Целебрек® не рекомендується застосовувати пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами.

Дослідження *in vitro* показують, що цефекоксид не є інгібітором ізоферментів CYP2C9, CYP2C19 або CYP3A4 цитохрому P450.

У дослідженнях *in vivo* отримано результати, наведені нижче.

Літій. У дослідженні, проведеному з участю здорових добровольців, середній рівень літію у плазмі крові у рівноважному стані підвищувався приблизно на 17 % у пацієнтів, які отримували літій у дозі 450 мг двічі на добу разом з препаратом Целебрекс® у дозі 200 мг двічі на добу, порівняно з добровольцями, які приймали лише літій.

Флуконазол. Супутнє застосування флуконазолу у дозі 200 мг 1 раз на добу призводило до підвищення концентрації цефекоксибу у плазмі крові у 2 рази. Таке підвищення є наслідком інгібування флуконазолом метаболізму цефекоксибу, яке здійснюється ізоферментом P450 CYP2C9.

Інші лікарські засоби. Вплив цефекоксибу на фармакокінетику та/або фармакодинаміку глібуриду, кетоконазолу, метотрексату, фенітоїну і толбутаміду вивчали у дослідженнях *in vivo*, які не виявили клінічно важливих взаємодій з цими лікарськими засобами.

Активність ізоферменту CYP2C9 є зниженою в осіб з генетичними поліморфізмами, що призводять до зниження ферментної активності (наприклад, пацієнти, гомозиготні за генами CYP2C9*2 і CYP2C9*3). Отримані з 4 медичних публікацій обмежені дані досліджень з участю всього 8 пацієнтів з гомозиготним генотипом CYP2C9*3/*3 свідчать, що системні концентрації цефекоксибу у цих пацієнтів були у 3-7 разів вищі порівняно з пацієнтами, які мали генотипи CYP2C9*1/*1 або *1/*3. Фармакокінетику цефекоксибу не оцінювали в осіб з іншими видами поліморфізму гена CYP2C9, такими як *2, *5, *6, *9 і *11. Встановлено, що частота гомозиготного генотипу *3/*3 у різних етнічних групах становить від 0,3 % до 1,0 %.

Клінічні характеристики.

Показання.

Для симптоматичного лікування остеоартриту, ревматоїдного артрити та анкілозивного спондиліту.

Для лікування гострого болю у дорослих пацієнтів.

Для лікування первинної дисменореї.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до цефекоксибу, аспірину або до інших НПЗП.

Реакції алергічного типу на сульфаніламідні в анамнезі.

Бронхіальна астма, кропив'янка або інші реакції алергічного типу після застосування аспірину чи інших НПЗП в анамнезі.

Лікування періопераційного болю при проведенні операції аортокоронарного шунтування

Гостра шлунково-кишкова кровотеча.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Загальна інформація. Метаболізм цефекоксибу переважно здійснюється ізоферментом CYP2C9 цитохрому P450 (CYP) у печінці. Супутнє застосування цефекоксибу з лікарськими засобами, які інгібують ізофермент CYP2C9, слід здійснювати з обережністю. Цефекоксид може значним чином взаємодіяти із лікарськими засобами, які інгібують ізофермент CYP2C9.

Дослідження *in vitro* демонструють, що цефекоксид є інгібітором ізоферменту CYP2D6, хоч і не є його субстратом. Тому існує імовірність взаємодії препарату *in vivo* з лікарськими засобами, які метаболізуються ізоферментом CYP2D6.

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

Літій. У дослідженні, проведеному з участю здорових добровольців, середній рівень літію у рівноважному стані у плазмі крові підвищувався приблизно на 17 % у добровольців, які отримували літій у дозі 450 мг двічі на добу разом із препаратом Целебрек[®] у дозі 200 мг двічі на добу, порівняно з добровольцями, які отримували лише літій. Слід ретельно спостерігати за пацієнтами, які отримують літій, на початку застосування препарату Целебрек[®] та під час його відміни.

Аспірин. Целебрек[®] можна застосовувати разом із низькими дозами аспірину. Однак супутнє застосування аспірину з препаратом Целебрек[®] підвищує частоту розвитку виразки шлунково-кишкового тракту або інших ускладнень порівняно із застосуванням лише препарату Целебрек[®].

Целебрек[®] не може замінити аспірин у профілактиці серцево-судинних захворювань через відсутність впливу на тромбоцити.

Інгібітори АПФ і антагоністи ангіотензину II. НПЗП можуть послаблювати антигіпертензивний ефект інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) та антагоністів ангіотензину II. Цю взаємодію слід враховувати, якщо пацієнти приймають Целебрек[®] разом з інгібіторами АПФ та 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, у тому числі до розвитку гострої ниркової недостатності. Зазвичай після припинення застосування НПЗП стан пацієнта повертається до початкового рівня. Тому застосовувати такі лікарські засоби одночасно із целекоксибом потрібно з обережністю. Необхідно забезпечити належну гідратацію таких пацієнтів, а також перевіряти функцію нирок на початку сумісного застосування з інгібіторами АПФ та періодично у процесі лікування. *Флуконазол та кетоконазол.* Супутнє застосування флуконазолу у дозі 200 мг 1 раз на добу призводило до підвищення концентрації целекоксибу у плазмі крові у 2 рази. Таке підвищення є наслідком інгібування флуконазолом метаболізму целекоксибу, який здійснюється ізоферментом CYP2C9. У пацієнтів, які отримують флуконазол, застосування препарату Целебрек[®] слід розпочинати з найменшої рекомендованої дози. Кетоконазол, інгібітор ізоферменту CYP2C9, не проявив клінічно значущого впливу на метаболізм целекоксибу.

Діуретики. Клінічні дослідження, а також спостереження, отримані після виходу препарату на ринок, продемонстрували, що у деяких пацієнтів НПЗП можуть послаблювати натрійуретичний ефект фуросеміду і тіазидів. Така реакція пояснюється інгібуванням синтезу простагландинів у нирках.

Оральні контрацептиви. У ході клінічних досліджень взаємодії целекоксиб не проявив клінічно значущого впливу на фармакокінетику дослідної комбінації орального контрацептива (1 мг норетиндрону/0,035 мг етинілестрадіолу).

Метотрексат. У дослідженні взаємодії лікарських засобів, що проводили з участю пацієнтів з ревматоїдним артритом, які приймали метотрексат, Целебрек[®] не впливав на фармакокінетику метотрексату.

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

Особливості застосування.

Серцево-судинні тромботичні події. Тривале застосування препарату Целебрек[®] може підвищити ризик розвитку серйозних побічних серцево-судинних тромботичних подій, інфаркту міокарда або інсульту, які можуть призвести до летального наслідку. У клінічному дослідженні АРС (Профілактика аденоми за допомогою целекоксибу) співвідношення ризиків для комбінованої кінцевої точки, що включала летальний наслідок внаслідок серцево-судинної патології, інфаркт міокарда або інсульт, становило 3,4 (95 % ДІ, 1,4-8,5) при застосуванні препарату Целебрек[®] у дозі 400 мг двічі на добу і 2,8 (95 % ДІ, 1,1-7,2) при застосуванні препарату Целебрек[®] у дозі 200 мг двічі на добу порівняно з плацебо. Сумарна частота для цієї комбінованої кінцевої точки за 3 роки становила 3,0 % (20/671 пацієнтів) і 2,5 % (17/685 пацієнтів) відповідно порівняно з 0,9 % (6/679 пацієнтів) у групі плацебо. Таке підвищення частоти в обох групах застосування целекоксибу порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо, головним чином було 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 подій у пацієнтів, які застосовують Целебрекс® , кожному окремому пацієнту слід застосовувати найменшу ефективну дозу протягом найкоротшого періоду часу відповідно до мети лікування. Лікарям та пацієнтам слід бути дуже уважними щодо розвитку таких подій, 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 подій, пов'язаних із застосуванням НПЗП, відсутні. Супутнє застосування аспірину і препарату Целебрекс® підвищує ризик розвитку серйозних побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту.

У двох великих контрольованих клінічних дослідженнях застосування різних НПЗП, селективних стосовно ЦОГ-2, для лікування болю у перші 10-14 днів після операції аортокоронарного шунтування було виявлено підвищення частоти виникнення інфаркту міокарда та інсульту.

Артеріальна гіпертензія. Як і при застосуванні усіх НПЗП, застосування препарату Целебрекс® може призвести до виникнення або погіршення перебігу вже існуючої артеріальної гіпертензії, що може зумовити підвищення частоти розвитку серцево-судинних подій. У пацієнтів, які приймають тiazиди або петльові діуретики, ефективність терапії цими лікарськими засобами може зменшуватися при застосуванні НПЗП. Слід з обережністю застосовувати НПЗП, у тому числі Целебрекс®, пацієнтам з артеріальною гіпертензією. На початку застосування препарату Целебрекс® і протягом усього курсу лікування слід здійснювати ретельний моніторинг артеріального тиску. У клінічному дослідженні CLASS частота розвитку артеріальної гіпертензії у пацієнтів, які застосовували Целебрекс®, ібупрофен і диклофенак, становила 2,4 %, 4,2 % і 2,5 % відповідно.

Застійна серцева недостатність і набряки. У деяких пацієнтів, які приймали НПЗП, у тому числі Целебрекс®, спостерігалися затримка рідини і набряки. Сумарна частота розвитку периферичних набряків через 9 місяців, розрахована за методом Каплана-Мейера, у пацієнтів, які приймали Целебрекс® у дозі 400 мг двічі на добу (що в 4 і 2 рази перевищує дози, рекомендовані для лікування остеоартриту і ревматоїдного артрити відповідно), ібупрофен у дозі 800 мг тричі на добу і диклофенак у дозі 75 мг двічі на добу, становила відповідно 4,5 %, 6,9 % і 4,7 %. Пацієнтам із затримкою рідини або серцевою недостатністю Целебрекс® слід застосовувати з обережністю.

Вплив на шлунково-кишковий тракт. Ризик розвитку виразки шлунково-кишкового тракту, кровотечі або перфорації. НПЗП, включаючи Целебрекс®, 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 у разі 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. Частота ускладненої виразки і виразки з клінічними симптомами через 9 місяців становила 0,78 % серед усіх пацієнтів дослідження CLASS і 2,19 % у підгрупі пацієнтів, які приймали ацетилсаліцилову кислоту у низьких дозах. У пацієнтів віком понад 65 років ця частота через 9 місяців становила 1,4 %, а при супутньому прийомі ацетилсаліцилової кислоти – 3,06 %. При більш тривалому 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 та /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 Целебрекс® і у випадку підозри на розвиток серйозних побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту своєчасно 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. Целебрекс® протипоказаний пацієнтам з гострою шлунково-кишковою кровотечею.

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 брали участь у клінічних дослідженнях застосування НПЗП. Такі відхилення лабораторних показників від норми можуть прогресувати, залишатися незмінними або зникати при продовженні терапії. При застосуванні НПЗП, у тому числі препарату Целебрекс®, спостерігалися поодинокі випадки тяжких печінкових реакцій, включаючи жовтяницю і летальний блискавичний гепатит, некроз печінки і печінкову недостатність (деякі з яких призводили до летального наслідку). У контрольованих клінічних дослідженнях препарату Целебрекс® частота виникнення граничного підвищення рівня печінкових ферментів (в 1,2-3 рази вище верхньої межі норми) становила 6 % при застосуванні препарату Целебрекс® і 5 % при застосуванні плацебо, а значне підвищення рівня АЛТ і АСТ спостерігалось приблизно у 0,2 % пацієнтів, які застосовували Целебрекс®, і у 0,3 % пацієнтів, які отримували плацебо.

Під час застосування препарату Целебрекс® слід ретельно спостерігати за пацієнтами із симптомами та/або ознаками можливого порушення печінкової функції або відхиленнями показників печінкових проб від норми на предмет розвитку більш тяжкої печінкової реакції. У разі появи клінічних ознак і симптомів захворювання печінки або розвитку системних проявів (наприклад еозинофілії, висипання) застосування препарату Целебрекс® слід припинити.

Вплив на нирки. Тривале застосування НПЗП призводило до розвитку некрозу ниркових сосочків та інших видів ураження нирок. Ниркова токсичність також спостерігалася 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, як був до початку лікування. У клінічних дослідженнях препарату Целебрекс® вплив на нирки був подібний до впливу, що спостерігався при застосуванні інших НПЗП як препаратів порівняння.

Дані щодо контрольованих клінічних досліджень щодо застосування препарату Целебрекс® пацієнтам із захворюванням нирок на пізній стадії відсутні. Тому застосування препарату Целебрекс® не рекомендоване пацієнтам із захворюванням нирок на пізній стадії. У разі необхідності призначення препарату Целебрекс® рекомендується проводити ретельне спостереження за функцією нирок пацієнта.

Необхідно з обережністю починати лікування препарату Целебрекс® для пацієнтів з дегідратацією.

Рекомендується відновити гідратацію перед початком лікування цекоксибом.

Анафілактоїдні реакції. Як при застосуванні інших НПЗП, у пацієнтів, які раніше не застосовували Целебрекс®, спостерігалися анафілактоїдні реакції. Після виходу препарату на ринок у пацієнтів, які застосовували Целебрекс®, спостерігалися поодинокі випадки анафілактичних реакцій та ангіоневротичного набряку. У пацієнтів із бронхіальною астмою, кропив'яркою або іншими реакціями алергічного типу після застосування аспірину чи інших НПЗП в анамнезі спостерігалися тяжкі анафілактоїдні реакції на НПЗП, деякі з яких призвели до летального наслідку. Целебрекс® не слід застосовувати пацієнтам з аспіриновою тріадою. Цей симптомокомплекс зазвичай розвивається у пацієнтів з бронхіальною астмою, у яких спостерігається риніт при наявності або 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. Целебрекс® є сульфаніламідом і може спричинити розвиток серйозних побічних реакцій з боку шкіри, таких як екзофіліативний 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. Пацієнтів слід проінформувати про ознаки і симптоми, що свідчать про серйозні зміни з боку шкіри; при першій появі шкірних висипів або будь-якої іншої ознаки підвищеної чутливості прийом препарату слід припинити.

Лікування кортикостероїдами. Не слід очікувати, що Целебрек® 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 Целебрек®, інколи спостерігається анемія. У контрольованих клінічних дослідженнях частота розвитку анемії становила 0,6 % при прийомі препарату Целебрек® і 0,4 % при прийомі плацебо. У пацієнтів, які приймають Целебрек® упродовж тривалого часу, у випадку появи будь-яких ознак або симптомів анемії чи втрати крові слід перевірити рівень гемоглобіну або гематокриту. Зазвичай Целебрек® 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. У пацієнтів з бронхіальною астмою може виникнути «аспіринова астма». Застосування аспірину пацієнтами з «аспіриною 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, Целебрек® 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. Для пацієнтів, які застосовують НПЗП протягом тривалого часу, слід періодично проводити загальний і біохімічний аналізи крові. У разі збереження або збільшення відхилення від норми показників печінкових або ниркових проб застосування препарату Целебрек® слід припинити.

У контрольованих клінічних дослідженнях підвищення рівня азоту сечовини крові спостерігалось частіше у пацієнтів, які застосовували Целебрек®, порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо. Таке відхилення показників лабораторних аналізів від норми також спостерігалось у пацієнтів, які отримували у цих дослідженнях НПЗП як препарати порівняння. Клінічна значущість цього відхилення не визначена.

Запалення. Фармакологічна активність препарату Целебрек® 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.

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

Застосування пацієнтам літнього віку. Серед загальної кількості пацієнтів, які отримували Целебрек® у рамках дореєстраційних клінічних досліджень, більше 3300 осіб були віком 65-74 роки, тоді як вік ще приблизно 1300 пацієнтів становив від 75 років. Значної різниці в ефективності для цих пацієнтів і молодших пацієнтів не спостерігалось. У клінічних дослідженнях, в яких порівнювали функцію нирок за допомогою вимірювання швидкості клубочкової фільтрації, рівня азоту сечовини крові та креатиніну, а також функцію тромбоцитів за допомогою визначення часу кровотечі та агрегації тромбоцитів, отримані результати не відрізнялися для добровольців літнього віку та молодих добровольців. 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. Для пацієнтів з печінковою недостатністю середнього ступеня (клас В за шкалою Чайлда-П'ю) рекомендовану добову дозу препарату Целебрек® слід зменшити на 50 %. Не рекомендується застосовувати Целебрек® пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю.

Ниркова недостатність. Не рекомендується застосовувати Целебрек® пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю.

Пацієнти з повільним метаболізмом субстратів ізоферменту CYP2C9. Слід з обережністю застосовувати цеlexоксид пацієнтам з 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.

Застосування у період вагітності та годування груддю.

Фертильність. Внаслідок особливості механізму своєї дії, застосування НПЗП, у тому числі цеlexоксид, можуть спричинити затримку або зашкодити розриву фолікула при овуляції, що у деяких жінок супроводжувалося оборотним безпліддям. Тому, рекомендується відмовитися від застосування НПЗП, включаючи цеlexоксид, жінкам, які планують вагітність, або пацієнткам, що проходять дослідження щодо безпліддя.

Вагітність. Затримка синтезу простагландіну може негативним чином вплинути на вагітність. Відповідно до даних епідеміологічного дослідження, існує ризик викидня після прийому на ранніх термінах вагітності інгібіторів синтезу простагландіну. Серед тварин прийом інгібіторів синтезу простагландіну призводить до перед- та постімплантаційної загибелі плоду. Целебрекс® не слід застосовувати на пізніх термінах вагітності, починаючи з

30-го тижня, оскільки він може спричинити передчасне закриття артеріальної протоки.

Досліджень за участю вагітних жінок не проводилося. Целебрекс® слід застосовувати під час вагітності лише тоді, коли потенційна користь від його застосування перевищує потенційний ризик для плода.

Досліджень з оцінки впливу цеlexоксиду на закриття артеріальної протоки у плода не проводилося. Тому Целебрекс® не слід застосовувати жінкам у III триместрі вагітності.

Перейми і пологи. Вплив препарату Целебрекс® на перейми і пологи у вагітних жінок невідомий.

Годування груддю. Обмежені дані, отримані при дослідженні за участі 12 жінок, які годували груддю, свідчать про наявність низьких рівнів препарату Целебрекс® у грудному молоці. Розраховані середні добові дози лікарського засобу, отриманого з грудним молоком, 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.

Целебрекс® слід з обережністю застосовувати жінкам, які годують груддю.

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

Під час застосування цеlexоксиду при виникненні таких небажаних реакцій як запаморочення, вертиго або сонливість, слід утримуватися від керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Перед прийняттям рішення про застосування препарату Целебрекс® слід ретельно зважити потенційну користь і ризики застосування препарату Целебрекс® та розглянути інші варіанти лікування. Кожному окремому пацієнту слід застосовувати найменшу ефективну дозу протягом найкоротшого періоду часу відповідно до мети лікування.

Препарат можна приймати незалежно від часу вживання їжі.

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

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

Анкілозивний спондиліт. Для лікування ознак і симптомів анкілозивного спондиліту рекомендована доза препарату Целебрекс® становить 200 мг на добу. У разі відсутності ефекту через 6 тижнів лікування можна підвищити добову дозу до 400 мг. У разі відсутності ефекту через 6 тижнів застосування препарату в дозі 400 мг на добу, слід розглянути можливість застосування альтернативних методів лікування.

Лікування гострого болю і первинної дисменореї. Початкова рекомендована доза препарату Целебрекс® становить 400 мг. У разі необхідності у перший день можна застосувати додаткову дозу препарату, що становить 200 мг. У наступні дні рекомендована доза становить 200 мг двічі на добу у разі необхідності.

Особливі групи пацієнтів.

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

Пацієнти з повільним метаболізмом субстратів ізоферменту CYP2C9. Слід з обережністю застосовувати целекоксиб пацієнтам з 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 з 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. Целебрекс®, капсули по 200 мг, не показаний для застосування дітям.

Передозування.

Під час клінічних досліджень не повідомлялося про випадки передозування препарату Целебрекс®. Застосування доз до 2400 мг/добу протягом періоду до 10 днів у 12 пацієнтів не призвело до розвитку серйозної токсичності. Симптоми, які з'являються після гострого передозування НПЗП, зазвичай обмежуються загальмованістю, сонливістю, нудотою, блюванням та болем в епігастральній ділянці і загалом мають оборотний характер при проведенні підтримуючого лікування. Може виникнути шлунково-кишкова кровотеча. Можуть спостерігатися артеріальна гіпертензія, гостра ниркова недостатність, пригнічення дихання та кома, але у поодиноких випадках. При терапевтичному застосуванні НПЗП повідомляли про розвиток анафілактоїдних реакцій, які також можуть виникати при передозуванні. При передозуванні НПЗП пацієнтам слід проводити симптоматичне та підтримувальне лікування. Специфічних антидотів не існує. Інформації щодо виведення целекоксибу 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 та/або призначити активоване вугілля (60-100 г дорослим) та/або осмотичне проносне. Через високий ступінь зв'язування препарату з білками плазми крові форсований діурез, підлужування сечі, гемодіаліз або гемоперфузія можуть бути неефективними.

Побічні реакції.

Серед пацієнтів, які приймали Целебрекс® у контрольованих клінічних дослідженнях, проведених до виходу препарату на ринок, було близько 4250 пацієнтів з остеоартритом, приблизно 2100 пацієнтів з ревматоїдним артритом і близько 1050 пацієнтів з післяопераційним болем. Більш ніж 8500 пацієнтів отримували Целебрекс® у загальній добовій дозі 200 мг (100 мг двічі на добу або 200 мг 1 раз на добу) або більше, включаючи більш ніж 400 пацієнтів, які отримували дозу 800 мг (400 мг двічі на добу). Близько 3900 пацієнтів отримували Целебрекс® у цих дозах протягом 6 місяців або довше; серед них приблизно 2300 пацієнтів приймали цей препарат протягом 1 року або довше, 124 пацієнти отримували його впродовж 2 років або довше.

Оскільки умови, в яких проводяться клінічні дослідження, дуже різняться, частота побічних реакцій, що спостерігається у клінічних дослідженнях препарату, не підлягає безпосередньому порівнянню з частотою, отриманою у клінічних дослідженнях іншого препарату, і може не відображати частоту побічних реакцій, що спостерігається при застосуванні лікарського засобу на практиці. Проте інформація про побічні реакції, отримана в клінічних дослідженнях, є основою для виявлення побічних реакцій, які можуть бути пов'язані із застосуванням препарату і для приблизної оцінки їх частоти.

Контрольовані клінічні дослідження з участю пацієнтів з артритом, проведені до виходу препарату на ринок.

У таблиці нижче наведено перелік усіх побічних реакцій незалежно від причини їх виникнення, що

спостерігалися у >2 % пацієнтів, які отримували Целебрек® у 12 контрольованих клінічних дослідженнях, що проводили з участю пацієнтів з остеоартритом і ревматоїдним артритом і включали групу плацебо та /або позитивного контролю. Оскільки ці 12 досліджень мали різну тривалість, а пацієнти, які брали в них участь, могли застосовувати препарат протягом різного періоду часу, ці процентні значення не відображають сумарної частоти виникнення побічних реакцій.

	ЦБС N=4146	Плацебо N=1864	НАП N=1366	ДКФ N=387	ІБУ N=345
<i>З боку шлунково-кишкового тракту</i>					
Біль у животі	4,1 %	2,8 %	7,7 %	9,0 %	9,0 %
Діарея	5,6 %	3,8 %	5,3 %	9,3 %	5,8 %
Диспепсія	8,8 %	6,2 %	12,2 %	10,9 %	12,8 %
Метеоризм	2,2 %	1,0 %	3,6 %	4,1 %	3,5 %
Нудота	3,5 %	4,2 %	6,0 %	3,4 %	6,7 %
<i>Організм у цілому</i>					
Біль у спині	2,8 %	3,6 %	2,2 %	2,6 %	0,9 %
Випадкове ушкодження	2,1 %	1,1 %	2,1 %	1,0 %	3,5 %
Периферичні набряки	2,9 %	2,3 %	3,0 %	2,6 %	3,2 %
<i>З боку центральної і периферичної нервової системи</i>					
Запаморочення	2,0 %	1,7 %	2,6 %	1,3 %	2,3 %
Головний біль	15,8 %	20,2 %	14,5 %	15,5 %	15,4 %
<i>З боку психіки</i>					
Безсоння	2,3 %	2,3 %	2,9 %	1,3 %	1,4 %
<i>З боку дихальної системи</i>					
Фарингіт	2,3 %	1,1 %	1,7 %	1,6 %	2,6 %
Риніт	2,0 %	1,3 %	2,4 %	2,3 %	0,6 %
Синусит	5,0 %	4,3 %	4,0 %	5,4 %	5,8 %
Інфекція верхніх дихальних шляхів	8,1 %	6,7 %	9,9 %	9,8 %	9,9 %
<i>З боку шкіри</i>					
Висипання	2,2 %	2,1 %	2,1 %	1,3 %	1,2 %

ЦБС – Целебрек® у дозі 100-200 мг двічі на добу або 200 мг 1 раз на добу;

НАП – напроксен у дозі 500 мг двічі на добу;

ДКФ – диклофенак у дозі 75 мг двічі на добу;

ІБУ – ібупрофен у дозі 800 мг тричі на добу.

У плацебо- та в активно контрольованих клінічних дослідженнях частота припинення лікування внаслідок розвитку побічних реакцій становила 7,1 % для пацієнтів, які застосовували Целебрек®, і 6,1 % для пацієнтів, які приймали плацебо. Серед найчастіших причин припинення лікування внаслідок розвитку побічних реакцій у групах застосування препарату Целебрек® були диспепсія і біль у животі (які були вказані як причини припинення лікування у відповідно 0,8 % і 0,7 % пацієнтів, які отримували цей препарат). 0,6 % пацієнтів, які отримували плацебо, припинили лікування внаслідок виникнення диспепсії і 0,6 % – внаслідок болю у животі.

• У 0,1-1,9 % пацієнтів, які отримували Целебрек® (100-200 мг двічі на добу або 200 мг 1 раз на добу), спостерігалися такі побічні реакції:

З боку шлунково-кишкового тракту: запор, дивертикуліт, дисфагія, відрижка, езофагіт, гастрит, гастроентерит, гастроєзофагеальний рефлюкс, геморої, грижа стравохідного отвору діафрагми, мелена, сухість у роті, стоматит, тенезми, блювання.

З боку серцево-судинної системи: загострення артеріальної гіпертензії, стенокардіяхворювання коронарних артерій, інфаркт міокарда, відчуття посиленого серцебиття, тахікардія.

Загальні: загострення алергії, алергічна реакція, біль у грудях, кіста, генералізовані набряки, набряк обличчя, підвищена втомлюваність, підвищення температури тіла, припливи, грипоподібні симптоми, біль, периферичний біль.

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

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

З боку печінки та жовчовидільної системи: порушення функції печінки, підвищення рівня аспаратамінотрансферази (АСТ), підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ)

З боку метаболізму і харчування: підвищення рівня азоту сечовини крові, підвищення рівня креатинфосфокінази, гіперхолестеринемія, гіперглікемія, гіпокаліємія, підвищення рівня небілкового азоту, збільшення вмісту креатиніну, підвищення рівня лужної фосфатази, збільшення маси тіла.

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

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

З боку системи крові: анемія, екхімоз, носова кровотеча, тромбоцитемія.

З боку дихальної системи: бронхіт, бронхоспазм, загострення бронхоспазму, кашель, задишка, ларингіт, пневмонія.

З боку шкіри та підшкірної тканини: алопеція, дерматит, реакція фоточутливості, свербіж, еритематозні висипання, макулопапульозні висипання, зміни з боку шкіри, сухість шкіри, підвищене потовиділення, кропив'янка.

Порушення у місці застосування препарату: целюліт, контактний дерматит.

З боку сечовидільної системи: альбумінурія, цистит, дизурія, гематурія, часте сечовипускання, конкременти в нирках.

• У <0,1 % пацієнтів спостерігалися нижчезазначені серйозні побічні реакції (причинний зв'язок не оцінювався; випадки, що реєструвалися лише після виходу препарату на ринок, позначені курсивом):

З боку серцево-судинної системи: непритомність, застійна серцева недостатність, фібриляція шлуночків, емболія легеневої артерії, порушення мозкового кровообігу, периферична гангрена, тромбофлебіт, тромбоз глибоких вен.

З боку шлунково-кишкового тракту: кишкова непрохідність, перфорація кишечника, шлунково-кишкова кровотеча, коліт з кровотечею, перфорація стравоходу, панкреатит, ілеус.

З боку печінки і жовчних шляхів: жовчокам'яна хвороба, гепатит, жовтяниця, печінкова недостатність.

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

Метаболічні: гіпоглікемія, гіпонатріємія.

Неврологічні: атаксія, самогубство, асептичний менінгіт, агевзія, анозмія, летальний внутрішньочерепний крововилив (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

З боку нирок: гостра ниркова недостатність, інтерстиціальний нефрит, нефротичний синдром.

З боку шкіри: мультиформна еритема, ексфолюативний дерматит, синдром Стівенса–Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, медикаментозне висипання, що супроводжується еозинофілією і системними проявами (DRESS-синдром або синдром підвищеної чутливості)

Загальні: сепсис, раптовий летальний наслідок, анафілактична реакція, ангіоневротичний набряк

Дослідження безпеки тривалого застосування целекоксибу при артриті.

З боку кровоносної системи: частота клінічно значущого зниження рівня гемоглобіну (>2 г/дл) була нижча у пацієнтів, які приймали Целебрек® у дозі 400 мг двічі на добу (0,5 %), порівняно з пацієнтами, які отримували диклофенак у дозі 75 мг двічі на добу (1,3 %) або ібупрофен у дозі 800 мг тричі на добу (1,9 %). Нижча частота виникнення явищ при застосуванні препарату Целебрек® зберігалася незалежно від прийому ацетилсаліцилової кислоти.

Відміна препарату/серйозні побічні реакції через 9 місяців сумарна частота відміни препарату внаслідок розвитку побічних реакцій, отримана за методом Каплана–Мейєра, для препарату Целебрек®, диклофенаку та ібупрофену становила відповідно 24 %, 29 % і 26 %. Частота розвитку серйозних побічних реакцій (тобто явищ, які призводили до госпіталізації або вважалися такими, що загрожують життю, чи мали іншу клінічну значущість), яка не залежала від причинного зв'язку, не різнилася для груп лікування (8 %, 7 % і 8 % відповідно).

Інші дореєстраційні дослідження.

• *Побічні реакції, що спостерігалися у дослідженнях з участю пацієнтів з анкілозивним спондилітом.* У

плацебо- та активно контрольованих дослідженнях з участю пацієнтів з анкілозивним спондилітом Целебрекс® отримували всього 378 пацієнтів. У цих дослідженнях застосовували дози до 400 мг 1 раз на добу. Типи побічних реакцій, що спостерігалися під час досліджень з участю пацієнтів з анкілозивним спондилітом, були подібні до тих, що спостерігалися у дослідженнях з участю пацієнтів з остеоартритом /ревматоїдним артритом.

• *Побічні реакції, що спостерігалися у клінічних дослідженнях з участю пацієнтів з анальгезією і дисменореєю.* У дослідженнях з участю пацієнтів з анальгезією і дисменореєю Целебрекс® отримували приблизно 1700 пацієнтів. У дослідженнях з участю пацієнтів з болем після операції на ротовій порожнині усі пацієнти отримували однократну дозу лікарського засобу. Під час досліджень з участю пацієнтів з первинною дисменореєю і болем після ортопедичної операції Целебрекс® застосовували у дозах до 600 мг /добу. Типи побічних реакцій, що спостерігалися під час досліджень з участю пацієнтів з анальгезією і дисменореєю, були подібні до тих, що спостерігалися у дослідженнях з участю пацієнтів з артритом. Єдиним додатковим побічним явищем, яке спостерігалось в дослідженнях з участю пацієнтів з болем після операції на ротовій порожнині, був альвеолярний остит після видалення зуба (суха лунка).

Постмаркетинговий досвід застосування.

У постмаркетинговий період були також зафіксовані юбічні реакції, зазначені нижче (частоту неможливо встановити за наявними даними):

З боку імунної системи: анафілактоїдна реакція

З боку психіки: галюцинації.

З боку нервової системи: агевзія (смакова анестезія), аносмія (втрата нюху), асептичний менінгіт.

З боку органів зору: кон'юнктивіт.

Судинні розлади: васкуліт, внутрішньомозковий крововилив.

З боку шлунково-кишкового тракту: шлунково-кишкова кровотеча

Гепатобіліарні розлади: гепатит, печінкова недостатність, миттєвий гепатит, некроз печінки (див. розділ «*Особливості застосування*»).

З боку нирок: гостра ниркова недостатність (див. розділ «*Особливості застосування*»), інтерстиціальний нефрит, гіпонатріємія.

З боку шкіри та підшкірної тканини: реакції фотосенсибілізації, ексфолюативний дерматит, мультиформна еритема, синдром Стівена-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, лікарський висип з еозинофілією і системними проявами (DRESS).

З боку репродуктивної системи: менструальні розлади, вплив на фертильність (Див. розділ «*Застосування у період вагітності або годування груддю*»)

З боку дихальної системи: емболія та тромботичні явища.

Загальні: біль у грудях.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці при температурі не вище 30 °С.

Упаковка. По 10 капсул у блістері, по 1, або по 2, або по 3 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Р-Фарм Джермані ГмбХ/R-Pharm Germany GmbH.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Генріх-Мак-Штрассе 35, 89257 Іллертіссен, Німеччина/
Heinrich-Mack-Strasse 35, 89257 Illertissen, Germany.