ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ФЛОГОКСИБ-ЗДОРОВ'Я

(FLOGOXIB-ZDOROVYE)

Склад:

діюча речовина: celecoxib;

1 капсула містить целекоксибу 100 мг або 200 мг;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; натрію кроскармелоза; натрію лаурилсульфат; повідон; магнію стеарат; оболонка капсули містить еритрозин (Е 127), титану діоксид (Е 171), хіноліновий жовтий (Е 104), желатин, чорнила чорні (у разі нанесення торгового знаку підприємства – ЗТ; містять шелак Glaze 45 % розчин в етанолі, заліза оксид чорний (Е 172), пропіленгліколь, аміаку розчин концентрований) (дозування 100 мг) або патентований синій V (Е 131), титану діоксид (Е 171), желатин (дозування 200 мг).

Лікарська форма. Капсули.

Основні фізико-хімічні властивості: тверді желатинові капсули з непрозорими корпусом і кришечкою жовтого (дозування 100 мг) або від світло-блакитного до блакитного (дозування 200 мг) кольору. Вміст капсул – порошок білого кольору. Допускається наявність агломератів часток порошку. На капсулу (дозування 100 мг) допускається наносити товарний знак підприємства – ЗТ.

Фармакотерапевтична група. Протизапальні та антиревматичні засоби. Коксиби.

Код АТХ М01А Н01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Нестероїдний протизапальний препарат (НПЗП), що демонструє протизапальну, аналгетичну і жарознижувальну активність. Вважається, що механізм дії целекоксибу зумовлений пригніченням синтезу простагландинів переважно шляхом інгібування циклооксигенази-2 (ЦОГ-2); у терапевтичних концентраціях у людини целекоксиб не інгібує ізофермент циклооксигеназу-1 (ЦОГ-1). У тварин целекоксиб знижував частоту виникнення і множинність пухлин товстого кишечнику.

Тромбоцити. Целекоксиб в одноразових дозах до 800 мг і багаторазових дозах 600 мг 2 рази на добу протягом періоду до 7 днів (що перевищує рекомендовані терапевтичні дози) не зменшував агрегації тромбоцитів і не збільшував час кровотечі. Целекоксиб не може замінити ацетилсаліцилову кислоту у профілактиці серцево-судинних захворювань, оскільки відсутній вплив на тромбоцити. Невідомо, чи впливає целекоксиб на тромбоцити у плані підвищення ризику розвитку серйозних серцево-судинних тромботичних побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням целекоксибу.

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. Максимальна концентрація целекоксибу у плазмі крові (C_{max}) досягається приблизно через 3 години після перорального прийому препарату. Натще C_{max} та площа під кривою (AUC) є приблизно пропорційними до дози 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.

Фармакокінетичні параметри одноразової дози (200 мг) целекоксибу у здорових добровольців натще:

Середні (КВ (%)) значення фармакокінетичних параметрів

C_{max}, нг/мл	*T_{max}, год*	*Ефективний $t_{1/2}$, год*	*Vss/F, л*	*CL/F, л/год*
705 (38)	2,8 (37)	11,2 (31)	429 (34)	27,7 (28)

Вплив їжі. Якщо капсули препарату приймати разом з їжею з високим вмістом жирів, C_{max} досягається приблизно на 1-2 години пізніше, а AUC збільшується на 10-20 %. При прийомі натще у дозах вище 200 мг збільшення C_{max} і AUC відбувається менш пропорційно, що вважається наслідком низької розчинності препарату у водному середовищі.

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

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 показниках C_{max}, T_{max} або періоду напіввиведення ($t_{1/2}$) не спостерігалося.

Розподіл. Целекоксиб у межах діапазону клінічних доз має високий ступінь зв'язування з білками крові (~97 %). Целекоксиб зв'язується переважно з альбуміном і меншою мірою – з α_1-кислим глікопротеїном. Уявний об'єм розподілу у рівноважному стані (V_{ss}/F) становить приблизно 400 л, що свідчить про екстенсивний розподіл препарату у 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 одноразової дози целекоксибу, 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 у сечі також виявлялася невелика кількість глюкуроніду. Вважається, що низька розчинність препарату подовжує процес абсорбції, що робить $t_{1/2}$ 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 целекоксибу у дітей не досліджували.

Расова приналежність. AUC целекоксибу приблизно на 40 % більша у представників негроїдної раси порівняно з пацієнтами європеоїдної раси. Причина і клінічна значущість цього спостереження невідомі.

Печінкова недостатність. У пацієнтів із печінковою недостатністю легкого (клас А за шкалою Чайлда-П'ю) і середнього (клас В за шкалою Чайлда-П'ю) ступеня тяжкості AUC целекоксибу у рівноважному стані є більшою приблизно на 40 % і 180 % відповідно порівняно зі здоровими добровольцями. 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. Препарат не рекомендується застосовувати пацієнтам із тяжкою печінковою недостатністю.

Ниркова недостатність. 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 НПЗП, препарат не рекомендується застосовувати пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами. Целекоксиб не є інгібітором ізоферментів 2С9, 2С19 або 3А4 цитохрому Р450.

Літій. Середній рівень літію у плазмі крові у рівноважному стані підвищувався приблизно на 17 % в осіб, які отримували літій у дозі 450 мг 2 рази на добу разом із целекоксибом у дозі 200 мг 2 рази на добу, порівняно з особами, які приймали лише літій.

Флуконазол. 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, яке здійснюється ізоферментом CYP2C9.

Інші лікарські засоби. Існують дані, що вплив целекоксибу 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 знижена в осіб з генетичним поліморфізмом, що призводить до зниження ферментної активності (наприклад, пацієнти, гомозиготні за генами CYP2C9*2 і CYP2C9*3). Обмежені дані у пацієнтів з гомозиготним генотипом CYP2C9*3/*3 свідчать, що системні концентрації целекоксибу у цих пацієнтів були у 3-7 разів вищі порівняно з пацієнтами, які мали генотипи CYP2C9*1/*1 або *1/*3. Фармакокінетику целекоксибу 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 %.

Клінічні характеристики.

Показання.

Для симптоматичного лікування остеоартриту, ревматоїдного артриту та анкілозивного спондиліту.

Для лікування гострого болю у дорослих пацієнтів.

Для лікування первинної дисменореї.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до целекоксибу (наприклад, анафілактичні реакції та серйозні шкірні реакції), ацетилсаліцилової кислоти, інших НПЗП або до будь-яких компонентів лікарського засобу.

Реакції алергічного типу на сульфаніламіди в анамнезі.

Бронхіальна астма, кропив’янка або інші реакції алергічного типу після застосування ацетилсаліцилової кислоти або інших НПЗП в анамнезі. У таких пацієнтів були зареєстровані тяжкі, інколи летальні, анафілактичні реакції на НПЗП (див. розділ «Особливості застосування»).

Лікування періопераційного болю при проведенні операції аортокоронарного шунтування.

Гостра шлунково-кишкова кровотеча.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Інгібітори або індуктори CYP2C9. Метаболізм целекоксибу здійснюється переважно ізоферментом 2С9 цитохрому Р450 (CYP) у печінці. Супутнє застосування целекоксибу з лікарськими засобами, які інгібують ізофермент CYP2C9 (наприклад, флуконазол), може посилювати рівень впливу і токсичність целекоксибу, тоді як одночасне застосування з

індукторами CYP2C9 (наприклад, рифампін) може призводити до послаблення ефективності целекоксибу.

Коли розглядається можливість призначення целекоксибу, оцінюють анамнез кожного пацієнта. При застосуванні целекоксибу в комбінації з інгібіторами або індукторами цитохрому CYP2C9 обґрунтованою є корекція дози цього препарату (див. розділ «Фармакокінетика»).

Субстрати CYP2D6. Целекоксиб є інгібітором ізоферменту CYP2D6 *in vitro*, хоч і не є його субстратом. Тому існує імовірність взаємодії препарату *in vivo* з лікарськими засобами, які метаболізуються ізоферментом CYP2D6 (наприклад, атомоксетин), також целекоксиб може підвищувати рівень впливу та токсичність цих лікарських засобів.

Коли розглядається можливість призначення целекоксибу, оцінюють анамнез кожного пацієнта. При застосуванні целекоксибу в комбінації зі субстратами цитохрому CYP2D6 обґрунтованою є корекція дози цього препарату (див. розділ «Фармакокінетика»).

Лікарські засоби, які впливають на гемостаз. Целекоксиб та антикоагулянти, такі як варфарин, виявляють синергічний ефект на кровотечі. Одночасне застосування целекоксибу та антикоагулянтів підвищує ризик виникнення серйозної кровотечі порівняно із застосуванням кожного з цих препаратів окремо. Серотонін, який вивільняється тромбоцитами, відіграє важливу роль у гемостазі. Дослідження показали, що одночасне застосування лікарських засобів, які перешкоджають зворотному захопленню серотоніну, та НПЗП підвищує ризик виникнення кровотечі більше, ніж застосування НПЗП як монотерапії.

Слід здійснювати моніторинг пацієнтів, які одночасно застосовують Флогоксиб-Здоров’я та антикоагулянти (наприклад, варфарин), антитромбоцитарні препарати (наприклад, ацетилсаліцилова кислота), селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну та інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норепінефрину на предмет виникнення кровотечі (див. розділ «Особливості застосування»).

Літій. НПЗП спричиняли підвищення рівня літію у плазмі крові та зниження ниркового кліренсу літію. Середня мінімальна концентрація літію у плазмі крові підвищувалася на 15 %, а нирковий кліренс знижувався приблизно на 20 %. Цей ефект пояснюється інгібуванням НПЗП синтезу простагландинів у нирках.

При одночасному застосуванні препарату Флогоксиб-Здоров’я із препаратами літію слід здійснювати моніторинг ознак токсичної дії літію на пацієнтів.

Ацетилсаліцилова кислота. Одночасне застосування НПЗП та ацетилсаліцилової кислоти у дозі, яка виявляє знеболювальний ефект, не зумовлює жодного більшого терапевтичного ефекту, ніж застосування НПЗП окремо. Однак супутнє застосування ацетилсаліцилової кислоти з НПЗП підвищує частоту побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту порівняно із застосуванням лише НПЗП окремо. Зазвичай не рекомендується одночасно застосовувати целекоксиб та ацетилсаліцилову кислоту у знеболювальних дозах через підвищений ризик виникнення кровотечі (див. розділ «Особливості застосування»). Целекоксиб не впливає на кардіопротекторну антитромбоцитарну дію ацетилсаліцилової кислоти (у дозі 100-325 мг). Целекоксиб не можна застосовувати замість ацетилсаліцилової кислоти у низькій дозі для профілактики захворювань серцево-судинної системи.

НПЗП та саліцилати. Одночасне застосування целекоксибу з іншими НПЗП або саліцилатами (наприклад, дифлунізалом та салсалатом) підвищує ризик токсичності для шлунково-кишкового тракту з незначним підвищенням ефективності або без підвищення взагалі (див.

розділ «Особливості застосування»).

Одночасне застосування целекоксибу з іншими НПЗП або саліцилатами не рекомендується.

Інгібітори АПФ, β-адреноблокатори і антагоністи ангіотензину II. НПЗП можуть послаблювати антигіпертензивний ефект інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) та антагоністів ангіотензину II або β-адреноблокаторів (у тому числі пропранололу).

У пацієнтів літнього віку, пацієнтів зі зневодненням (у тому числі при застосуванні діуретиків) або порушенням функції нирок застосування інгібіторів АПФ разом із НПЗП 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.

При одночасному застосуванні препарату Флогоксиб-Здоров'я та інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину або β-адреноблокаторів слід здійснювати моніторинг артеріального тиску, щоб переконатися у досягненні необхідного рівня артеріального тиску.

При одночасному застосуванні препарату Флогоксиб-Здоров'я та інгібіторів АПФ або блокаторів рецепторів ангіотензину в пацієнтів літнього віку та в осіб зі зневодненням або порушеннями функції нирок слід здійснювати моніторинг таких пацієнтів на предмет виникнення ознак порушення функції нирок (див. розділ «Особливості застосування»).

Необхідно забезпечити належну гідратацію таких пацієнтів, а також перевіряти функцію нирок на початку сумісного застосування цих препаратів та періодично після цього.

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

При одночасному застосуванні препарату Флогоксиб-Здоров'я з діуретиками слід спостерігати за пацієнтами на предмет появи ознак погіршення функції нирок, додатково переконуючись в ефективності діуретика, включаючи антигіпертензивну дію (див. розділ «Особливості застосування»).

Дигоксин. Повідомлялося про підвищення концентрації дигоксину в сироватці крові та подовження його $t_{1/2}$ при одночасному застосуванні целекоксибу з дигоксином.

Під час одночасного застосування препарату Флогоксиб-Здоров'я з дигоксином слід здійснювати моніторинг рівня дигоксину в сироватці крові.

Метотрексат. Одночасне застосування НПЗП та метотрексату може призводити до підвищення ризику токсичності метотрексату (наприклад, нейтропенії, тромбоцитопенії, порушення функції нирок). Целекоксиб не впливає на фармакокінетику метотрексату.

Протягом одночасного застосування препарату Флогоксиб-Здоров'я з метотрексатом слід здійснювати моніторинг пацієнтів на предмет токсичності метотрексату.

Циклоспорин. Одночасне застосування препарату Флогоксиб-Здоров'я з циклоспорином може підвищувати рівень токсичності останнього.

Протягом одночасного застосування препарату Флогоксиб-Здоров'я з циклоспорином слід здійснювати моніторинг пацієнтів на предмет ознак погіршення функції нирок.

Пеметрексед. Одночасне застосування препарату Флогоксиб-Здоров'я та пеметрекседу може підвищувати ризик пов'язаної із застосуванням пеметрекседу мієлосупресії та токсичної дії на нирки і шлунково-кишковий тракт (див. інструкцію з медичного застосування пеметрекседу).

При одночасному застосуванні препарату Флогоксиб-Здоров'я та пеметрекседу пацієнтам із порушеннями функції нирок, кліренс креатиніну в яких коливається від 45 до 79 мл/хв, слід відстежувати ознаки мієлосупресії та токсичної дії на нирки і шлунково-кишковий тракт.

Слід уникати застосування НПЗП з коротким $t_{1/2}$ (наприклад, диклофенак та індометацин) протягом двох днів до і після, а також у день застосування пеметрекседу.

У разі відсутності даних щодо потенційної взаємодії між пеметрекседом та НПЗП з тривалішим $t_{1/2}$ (наприклад, мелоксикам і набуметон) пацієнтам, які застосовують ці НПЗП, слід припинити їх застосування щонайменше за 5 днів до застосування пеметрекседу, у день застосування пеметрекседу та в наступні 2 дні після його застосування.

Кортикостероїди. Одночасне застосування кортикостероїдів із препаратом Флогоксиб-Здоров'я може підвищувати ризик виникнення виразок у шлунково-кишковому тракті або кровотечі.

Слід здійснювати моніторинг пацієнтів, які одночасно застосовують Флогоксиб-Здоров'я та кортикостероїди, на предмет появи ознак кровотечі (див. розділ «Особливості застосування»).

Особливості застосування.

Серцево-судинні тромботичні події. Тривале застосування НПЗП, як селективних, так і неселективних щодо ЦОГ-2 може підвищити ризик розвитку серйозних побічних серцево-судинних тромботичних подій, у тому числі інфаркту міокарда та інсульту, які можуть призвести до летального наслідку. Невідомо, чи подібний цей ризик для всіх НПЗП. Відносне підвищення частоти серйозних тромботичних серцево-судинних ускладнень порівняно із частотою на початковому рівні, яке пов'язують із застосуванням НПЗП, відбувається як у пацієнтів з відомими серцево-судинними захворюваннями та факторами ризику їх виникнень, так і у пацієнтів без таких захворювань та факторів. Однак пацієнти з відомими серцево-судинними захворюваннями або факторами ризику їх розвитку мали ще вищу абсолютну частоту серйозних тромботичних серцево-судинних ускладнень через підвищену частоту цих факторів та захворювань на початковому рівні. Підвищення ризику тромботичних серцево-судинних ускладнень найбільш стабільно спостерігали при застосуванні препарату у вищих дозах.

При застосуванні целекоксибу у дозі 400 мг 2 рази на добу та у дозі 200 мг 2 рази на добу в рамках профілактики аденоми спостерігалося підвищення ризику летального наслідку через серцево-судинні захворювання, інфаркт міокарда або інсульт приблизно у 3 рази, порівняно із застосуванням плацебо. Таке підвищення ризику порівняно з плацебо головним чином було наслідком підвищення частоти виникнення інфаркту міокарда.

У дослідженні щодо оцінювання комплексної безпеки целекоксибу порівняно з ібупрофеном або напроксеном відносного ризику виникнення серцево-судинних тромботичних явищ, асоційованих з інгібітором ЦОГ-2 целекоксибом порівняно з таким при застосуванні неселективних НПЗП напроксену та ібупрофену целекоксиб характеризувався не меншою ефективністю, ніж напроксен та ібупрофен (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Щоб звести до мінімуму потенційний ризик побічних серцево-судинних подій у пацієнтів, які застосовують препарат, 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 ацетилсаліцилової кислоти зменшує підвищений ризик розвитку серйозних серцево-судинних тромботичних подій, пов'язаних із застосуванням НПЗП, відсутні. Супутнє застосування ацетилсаліцилової кислоти і целекоксибу підвищує ризик розвитку серйозних побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту.

За даними клінічного дослідження, частота виникнення артеріальної гіпертензії у пацієнтів, які отримували целекоксиб, ібупрофен і диклофенак, становила 2,4 %, 4,2 % та 2,5 % відповідно.

Стан після хірургічної операції з аортокоронарного шунтування. При застосуванні різних НПЗП, селективних щодо ЦОГ-2, для лікування болю у перші 10-14 днів після операції аортокоронарного шунтування було виявлено підвищення частоти виникнення інфаркту міокарда та інсульту. Застосування НПЗП при аортокоронарному шунтуванні протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Пацієнти після інфаркту міокарда. У процесі досліджень, проведених Датським національним реєстром, було продемонстровано, що пацієнти, які застосовували НПЗП у період після інфаркту міокарда, перебували під підвищеним ризиком повторного інфаркту, летального наслідку, спричиненого серцево-судинним захворюванням, та летального наслідку з будь-якої причини, починаючи з першого тижня лікування. У тій самій когорті серед пацієнтів, які застосовували НПЗП, частота летального наслідку у перший рік після інфаркту міокарда становила 20 випадків на 100 людино-років порівняно з 12 випадками на 100 людино-років серед пацієнтів, які не застосовували НПЗП. Хоча абсолютна кількість летальних наслідків зменшується після першого року після інфаркту міокарда, аналіз результатів принаймні чотирьох наступних років подальшого спостереження продемонстрував, що підвищений відносний ризик летальних наслідків у пацієнтів, які застосовують НПЗП, зберігається.

Слід уникати застосування препарату Флогоксиб-Здоров'я у пацієнтів із нещодавнім інфарктом міокарда, окрім випадків, коли очікується, що користь від лікування переважатиме ризик рецидиву тромботичного серцево-судинного ускладнення. Якщо Флогоксиб-Здоров'я застосовують пацієнтам із нещодавнім інфарктом міокарда, слід здійснювати моніторинг пацієнта на предмет появи ознак серцевої ішемії.

Артеріальна гіпертензія. Як і при застосуванні усіх НПЗП, застосування препарату може призвести до виникнення або погіршення перебігу вже існуючої артеріальної гіпертензії, що може зумовити підвищення частоти розвитку серцево-судинних подій. У пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ, тіазиди або петльові діуретики, ефективність терапії цими лікарськими засобами може зменшуватися при застосуванні НПЗП. На початку застосування препарату і протягом усього курсу лікування слід здійснювати ретельний моніторинг артеріального тиску.

Серцева недостатність і набряки. Дослідження продемонстрували приблизно двократне підвищення показника госпіталізації у зв'язку із серцевою недостатністю у пацієнтів, які отримували як селективні, так і неселективні до ЦОГ-2 препарати, та у пацієнтів, які застосовували неселективні НПЗП, порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо.

Встановлено підвищення ризику інфаркту міокарда, госпіталізації у зв'язку з серцевою недостатністю та летального наслідку при застосуванні НПЗП. У деяких пацієнтів, які приймали НПЗП, у тому числі целекоксиб, спостерігалися затримка рідини і набряки. Целекоксиб може послаблювати серцево-судинні ефекти діуретиків, інгібіторів АПФ або блокаторів рецепторів ангіотензину, що можуть використовуватися при таких станах (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Сумарна частота розвитку периферичних набряків через 9 місяців у пацієнтів, які приймали целекоксиб у дозі 400 мг 2 рази на добу (що у 4 і 2 рази перевищує дози, рекомендовані для лікування остеоартриту і ревматоїдного артриту відповідно), ібупрофен у дозі 800 мг 3 рази на добу і диклофенак у дозі 75 мг 2 рази на добу, становила відповідно 4,5 %, 6,9 % і 4,7 %. Слід уникати застосування препарату Флогоксиб-Здоров'я у пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю, окрім випадків, коли очікується, що користь від лікування переважатиме ризик погіршання серцевої недостатності. Якщо препарат застосовують пацієнтам з тяжкою серцевою недостатністю, слід здійснювати моніторинг ознак погіршення серцевої недостатності у пацієнтів.

Вплив на шлунково-кишковий тракт. Ризик розвитку виразки шлунково-кишкового тракту, кровотечі або перфорації. НПЗП, включаючи целекоксиб, можуть спричиняти розвиток серйозних шлунково-кишкових явищ, у тому числі запалення, кровотечі, утворення виразки і перфорації стравоходу, шлунка, тонкого або товстого кишечнику, 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 виразки верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, тяжких кровотеч або перфорації, зумовлених застосуванням НПЗП, становила близько 1 % серед пацієнтів, які застосовували целекоксиб протягом 3-6 місяців, і приблизно 2-4 % у підгрупі пацієнтів, які застосовували препарат протягом 1 року. Однак ризик існує навіть при короткочасному лікуванні.

Фактори ризику шлунково-кишкової кровотечі, виникнення виразок та перфорації. У пацієнтів, у яких раніше спостерігалися пептична виразка та/або шлунково-кишкова кровотеча і які приймають НПЗП, ризик розвитку шлунково-кишкової кровотечі вищий 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, ацетилсаліцилової кислоти, селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну або антикоагулянтів, більша тривалість лікування НПЗП, паління тютюну, вживання алкоголю, літній вік і поганий загальний стан здоров'я. Більша частина побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту з летальним наслідком стосується пацієнтів літнього віку або ослаблених пацієнтів. Крім того, пацієнти з прогресуючим захворюванням печінки та\або коагулопатією схильні до підвищеного розвитку шлунково-кишкової кровотечі.

Частота ускладненої виразки і виразки з клінічними симптомами через 9 місяців становила 0,78 % серед усіх пацієнтів, які застосовували целекоксиб, ібупрофен і диклофенак, і 2,19 % у підгрупі пацієнтів, які приймали ацетилсаліцилову кислоту у низьких дозах. У пацієнтів віком від 65 років ця частота через 9 місяців становила 1,4 %, а при супутньому прийомі ацетилсаліцилової кислоти – 3,06 %.

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, уникати застосування більш ніж одного НПЗП одночасно, а також уникати застосування пацієнтам групи високого ризику,

окрім випадків, коли очікується, що користь переважатиме підвищений ризик виникнення кровотечі. Лікарям та пацієнтам необхідно бути дуже уважними щодо появи ознак і симптомів виникнення шлунково-кишкової виразки і кровотечі під час застосування препарату і у випадку підозри на розвиток серйозних побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту припинити застосування препарату, поки серйозна побічна реакція з боку шлунково-кишкового тракту не буде виключена, а також своєчасно проводити додаткове обстеження і лікування. Для пацієнтів, які належать до групи високого ризику, слід розглянути можливість застосування альтернативних препаратів замість НПЗП. При застосуванні низьких доз ацетилсаліцилової кислоти для профілактики серцево-судинних ускладнень одночасно з целекоксибом слід здійснювати більш ретельний нагляд за пацієнтами на предмет ознак шлунково-кишкової кровотечі (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Вплив на печінку. До 15 % пацієнтів, які приймають НПЗП, можуть мати граничне підвищення рівня одного або кількох печінкових ферментів, а значне підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) або аспартатамінотрансферази (АСТ) (приблизно у 3 або більше разів щодо верхньої межі норми) спостерігалося приблизно в 1 % пацієнтів. При застосуванні НПЗП, у тому числі целекоксибу, спостерігалися поодинокі випадки тяжких печінкових реакцій, включаючи фульмінантний гепатит, некроз печінки і печінкову недостатність (деякі з яких призводили до летального наслідку). Існують дані, що частота виникнення граничного підвищення рівня печінкових ферментів (в 1,2-3 рази вища верхньої межі норми) становила 6 % при застосуванні целекоксибу і 5 % при застосуванні плацебо, а значне підвищення рівня АЛТ і АСТ спостерігалося приблизно у 0,2 % пацієнтів, які застосовували целекоксиб, і у 0,3 % пацієнтів, які отримували плацебо.

Пацієнтів слід проінформувати про симптоматику гепатотоксичності (наприклад, нудота, підвищена втомлюваність, летаргія, діарея, свербіж, жовтяниця, болючість у правому підребер'ї та грипоподібні симптоми). У разі появи клінічних ознак і симптомів захворювання печінки або розвитку системних проявів (наприклад, еозинофілії, висипання) застосування препарату слід припинити та провести клінічне обстеження пацієнта.

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 із порушеннями функції нирок, серцевою недостатністю, порушеннями 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. Вплив целекоксибу на нирки може прискорювати прогресування вже наявного порушення функції нирок у пацієнтів.

Необхідно відновити гідратацію та скоригувати гіповолемію перед початком лікування целекоксибом, якщо вони наявні у пацієнта. У пацієнтів із порушеннями функції нирок або печінки, серцевою недостатністю, зневодненням або гіповолемією під час застосування препарату Флогоксиб-Здоров'я слід здійснювати моніторинг функції нирок (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Слід уникати застосування препарату Флогоксиб-Здоров'я пацієнтам із прогресуючим захворюванням нирок, окрім випадків, коли очікується, що користь переважатиме ризик погіршення функції нирок. Якщо Флогоксиб-Здоров'я застосовують пацієнтам із прогресуючим захворюванням нирок, слід здійснювати моніторинг стану пацієнтів на предмет появи ознак погіршення функції нирок.

Гіперкаліємія. Випадки підвищення концентрації калію в сироватці крові, у тому числі гіперкаліємія, були зареєстровані при застосуванні НПЗП, навіть у деяких пацієнтів без порушення функції нирок. У пацієнтів з нормальною функцією нирок ці ефекти були пов'язані з гіпоренінемічно-гіпоальдостеронічним станом.

Анафілактоїдні реакції. Розвиток анафілактичних реакцій можливий у пацієнтів як з відомою чутливістю до целекоксибу, так і без неї, а також у пацієнтів з аспіриновою астмою. Як і при застосуванні інших НПЗП, у пацієнтів, які раніше не застосовували целекоксиб, спостерігалися анафілактоїдні реакції. Целекоксиб є сульфаніламідним препаратом, при цьому як НПЗП, так і сульфаніламідні препарати можуть спричиняти реакції алергічного типу, у тому числі анафілактичні симптоми та небезпечні для життя або менш тяжкі епізоди бронхіальної астми в деяких чутливих осіб (див. розділ «Протипоказання»). У випадку розвитку анафілактоїдної реакції слід звернутися по невідкладну медичну допомогу.

Загострення бронхіальної астми, пов'язане з чутливістю до ацетилсаліцилової кислоти. У пацієнтів із бронхіальною астмою може виникнути «аспіринова астма», яка може включати хронічний риносинусит, ускладнений назальними поліпами або у яких виникає тяжкий, потенційно летальний бронхоспазм після прийому ацетилсаліцилової кислоти або інших НПЗП. Оскільки у пацієнтів, чутливих до ацетилсаліцилової кислоти, спостерігалися випадки перехресної реактивності (включаючи бронхоспазм) між ацетилсаліциловою кислотою та іншими НПЗП, препарат не слід застосовувати пацієнтам з цією формою чутливості до ацетилсаліцилової кислоти. При застосуванні препарату Флогоксиб-Здоров'я пацієнтам, хворим на бронхіальну астму (без відомої чутливості до ацетилсаліцилової кислоти) слід здійснювати ретельний нагляд на предмет зміни ознак та симптомів бронхіальної астми.

Реакції з боку шкіри. Целекоксиб може спричиняти розвиток серйозних побічних реакцій з боку шкіри, таких як мультиформна еритема, ексфоліативний дерматит, синдром Стівенса-Джонсона, медикаментозні висипання із симптомами еозинофілії та системними симптомами, а також гострий генералізований екзантематозний пустульоз і токсичний епідермальний некроліз, що можуть призвести до летального наслідку. Ці серйозні побічні реакції можуть виникати несподівано. Пацієнтів слід проінформувати 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.

Передчасне закриття артеріальної протоки плода. Целекоксиб може спричиняти передчасне закриття артеріальної протоки. Слід уникати застосування НПЗП у вагітних жінок, починаючи з 30-го тижня вагітності (III триместр).

Гематологічні ефекти. У пацієнтів, які застосовують целекоксиб, інколи спостерігається анемія. Існують дані, що частота розвитку анемії становила 0,6 % при прийомі целекоксибу і 0,4 % при прийомі плацебо. У пацієнтів, які приймають препарат упродовж тривалого часу, у випадку появи будь-яких ознак або симптомів анемії чи втрати крові слід перевірити рівень гемоглобіну або гематокриту. НПЗП, у тому числі Флогоксиб-Здоров'я, можуть підвищувати ризик виникнення кровотеч. Такі супутні фактори як порушення згортання крові або одночасне застосування варфарину, інших антикоагулянтів, протитромбоцитарних препаратів (наприклад, ацетилсаліцилової кислоти), інгібіторів зворотного захоплення серотоніну та інгібіторів зворотного захоплення серотоніну і норепінефрину можуть підвищувати цей ризик. Слід здійснювати моніторинг таких пацієнтів на предмет появи ознак кровотечі (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Лабораторні аналізи. Оскільки серйозні шлунково-кишкові 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 аналіз крові.

Існують дані, що підвищення рівня азоту сечовини крові спостерігалося частіше у пацієнтів, які застосовували целекоксиб, порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо. Таке відхилення показників лабораторних аналізів від норми також спостерігалося у пацієнтів, які отримували інші НПЗП. Клінічна значущість цього відхилення 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.

Дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові. Оскільки під час застосування целекоксибу існує ризик виникнення дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові у дітей із системними проявами ювенільного ревматоїдного артриту, слід здійснювати моніторинг пацієнтів на предмет ознак і симптомів порушення згортання крові або кровотечі та інформувати пацієнтів і їхніх опікунів про необхідність якомога швидше повідомляти про симптоми.

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

Препарат містить лактозу. Якщо у пацієнта встановлена непереносимість деяких цукрів, слід проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей препарат.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Затримка синтезу простагландину може негативним чином вплинути на вагітність. Целекоксиб не слід застосовувати на пізніх термінах вагітності, починаючи з 30-го тижня, оскільки він може спричинити передчасне закриття артеріальної протоки плода. Досліджень за участю вагітних жінок не проводилося, тому целекоксиб не слід застосовувати жінкам у III триместрі вагітності. Дані щодо впливу целекоксибу на перебіг вагітності і розвиток плода при прийомі його протягом I або II триместрів вагітності обмежені. Починаючи з 20-го тижня вагітності застосування НПЗЗ може спричинити олігогідрамніон внаслідок дисфункції нирок плода. Ця патологія може виникнути невдовзі після початку лікування і зазвичай є оборотною після припинення лікування. Крім того, є повідомлення про звуження артеріальної протоки після лікування у II триместрі вагітності, яке у більшості випадків минало після припинення лікування. Може бути доцільним допологовий моніторинг щодо олігогідрамніону та звуження артеріальної протоки, якщо мав місце вплив НПЗП протягом декількох днів, починаючи з 20-го гестаційного тижня. Застосування НПЗП слід припинити, якщо виявлено олігогідрамніон або звуження артеріальної протоки.

У тварин прийом інгібіторів синтезу простагландину призводить до підвищення частоти перед- та постімплантаційних втрат.

Усі вагітності супроводжуються фоновим ризиком уроджених дефектів, втрати плода або інших небажаних наслідків. Зазвичай, незалежно від впливу препарату, усі клінічно встановлені випадки вагітності характеризуються вірогідністю значних уроджених дефектів близько 2-4 % та 15-20 % втрати плода. Розрахунковий фоновий ризик небажаних наслідків, пов'язаних із прийомом целекоксибу, невідомий.

Перейми і пологи.

Вплив целекоксибу на перейми і пологи у вагітних жінок не досліджували. У тварин НПЗП, включаючи целекоксиб, інгібують синтез простагландинів, спричиняючи затримку пологів та підвищуючи частоту мертвонародження.

Період годування груддю. Обмежені дані свідчать про наявність низького рівня целекоксибу у грудному молоці жінок, які годують груддю. 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. Існують дані, що у 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, з урахуванням потреби матері в препараті Флогоксиб-Здоров'я, а також будь-якими потенційними побічними ефектами препарату або впливом основного захворювання матері на немовля.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Під час застосування целекоксибу 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 слід ретельно зважити потенційну користь і ризики застосування препарату 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 та може застосовуватися 1-2 рази на добу по 100 мг.

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

Анкілозивний спондиліт. Для лікування ознак і симптомів анкілозивного спондиліту рекомендована доза препарату становить 200 мг на добу та може застосовуватися одноразово (1 раз на добу) або бути розподіленою на 2 прийоми (2 рази на добу). У разі відсутності ефекту через 6 тижнів лікування добову дозу можна підвищити до 400 мг. У разі відсутності ефекту через 6 тижнів застосування препарату у дозі 400 мг на добу слід розглянути можливість застосування альтернативних методів лікування.

Лікування гострого болю і первинної дисменореї. Початкова рекомендована доза препарату 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 2 рази на добу у разі 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 препарат 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 із повільним метаболізмом з ювенільним ревматоїдним артритом слід розглянути можливість проведення альтернативного лікування.

Ниркова недостатність. Застосовувати Флогоксиб-Здоров'я пацієнтам з нирковою недостатністю тяжкого ступеня не рекомендовано.

Пацієнти літнього віку. Пацієнти літнього віку мають більший ризик розвитку серйозних побічних реакцій з боку серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту та/або з боку нирок, порівняно з пацієнтами молодшого віку.

Якщо передбачувана користь для пацієнтів літнього віку є більшою за потенційні ризики, слід розпочинати застосування препарату з найнижчої дози та проводити моніторинг стану пацієнта щодо розвитку побічних реакцій.

У процесі клінічних досліджень показано, що суттєвих відмінностей щодо ефективності для пацієнтів літнього віку та для молодших пацієнтів виявлено не було. При порівнянні функції нирок (визначали за швидкістю клубочкової фільтрації, азотом сечовини крові та креатиніном) та функції тромбоцитів (визначали за часом кровотечі та агрегацією тромбоцитів) не спостерігали різницю у результатах для людей літнього віку та для молодших людей. Проте, як і при застосуванні інших НПЗП, у тому числі тих, які вибірково пригнічують ЦОГ-2, у постмаркетинговий період було більше спонтанних повідомлень про шлунково-кишкові події з летальним наслідком та про гостру ниркову недостатність у пацієнтів літнього віку порівняно з пацієнтами молодшого віку.

Діти.

Препарат не показаний для застосування дітям.

Передозування.

Симптоми, які з'являються після гострого передозування НПЗП, зазвичай обмежуються летаргією, 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.

Протягом клінічних досліджень випадків передозування зареєстровано не було. При застосуванні препарату людям у дозах до 2400 мг на добу протягом періоду до 10 днів не було виявлено серйозної інтоксикації. 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, 1-2 г на 1 кг маси тіла дітям) та/або осмотичне проносне. Через високий ступінь зв'язування препарату з білками плазми крові форсований діурез, підлужування сечі, гемодіаліз або гемоперфузія можуть бути неефективними. Для отримання додаткової інформації щодо лікування передозувань необхідно звернутися до токсикологічного центру.

Побічні реакції.

Контрольовані дослідження застосування препарату для лікування артриту, які проводили до виходу препарату на ринок.

У таблиці нижче наведено усі побічні реакції, незалежно від причинного зв'язку, що були зареєстровані у ≥ 2 % пацієнтів під час контрольованих досліджень за участю пацієнтів з остеоартритом або ревматоїдним артритом, що включали групу плацебо та/або групу позитивного контролю. Оскільки ці дослідження мали різну тривалість і час впливу на пацієнтів в цих дослідженнях міг бути різним, ці процентні показники не відображають сумарну частоту виникнення побічних реакцій.

Побічні реакції, що виникали більш ніж у 2 % пацієнтів, які приймали целекоксиб під час контрольованих досліджень застосування препарату для лікування артриту, які проводили до виходу препарату на ринок.

	ЦБС N=4146	*Плацебо N=1864*	*НАП N=1366*	*ДКФ N=387*	*ІБУ N=345*
З боку шлунково-кишкового тракту	4,1 %	2,8 %	7,7 %	9,0 %	9,0 %
Біль у шлунку	5,6 %	3,8 %	5,3 %	9,3 %	5,8 %
Діарея	8,8 %	6,2 %	12,2 %	10,9 %	12,8 %
Диспепсія	2,2 %	1,0 %	3,6 %	4,1 %	3,5 %
Метеоризм	3,5 %	4,2 %	6,0 %	3,4 %	6,7 %
Нудота					
Організм у цілому					
Біль у спині	2,8 %	3,6 %	2,2 %	2,6 %	0,9 %
Периферичний набряк	2,1%	1,1%	2,1%	1,0%	3,5%
Травма, випадкова	2,9%	2,3%	3,0%	2,6%	3,2%

З боку нервової системи					
Запаморочення	2,0 %	1,7 %	2,6 %	1,3 %	2,3 %
Головний біль	15,8 %	20,2 %	14,5 %	15,5 %	15,4 %
З боку психіки					
Безсоння	2,3 %	2,3 %	2,9 %	1,3 %	1,4 %
З боку дихальної системи					
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 %
З боку шкіри					
Висипання	2,2 %	2,1 %	2,1 %	1,3 %	1,2 %

ЦБС – целекоксиб у дозі 100–200 мг 2 рази на добу або у дозі 200 мг 1 раз на добу;

НАП – напроксен у дозі 500 мг 2 рази на добу;

ДКФ – диклофенак у дозі 75 мг 2 рази на добу;

ІБУ – ібупрофен у дозі 800 мг 3 рази на добу.

Наступні побічні реакції були зареєстровані у 0,1–1,9 % пацієнтів, які застосовували целекоксиб (100–200 мг 2 рази на добу або 200 мг 1 раз на добу).

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

З боку серцево-судинної системи: загострення артеріальної гіпертензії, стенокардія, ішемічна хвороба серця, інфаркт міокарда.

Організм у цілому: 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, вертиго.

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

Порушення частоти серцевих скорочень та серцевого ритму: відчуття посиленого серцебиття, тахікардія.

З боку печінки та жовчовидільної системи: порушення функції печінки, підвищення рівня АСТ, підвищення рівня 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, синовіїт, тендиніт.

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

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

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

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

Порушення у місці застосування препарату: панікуліт, контактний дерматит.

З боку сечовидільної системи: альбумінурія, цистит, дизурія, гематурія, часте сечовипускання, сечокам'яна хвороба.

Наступні серйозні побічні реакції (причинний зв'язок не оцінювався) були зареєстровані у < 0,1 % пацієнтів.

З боку серцево-судинної системи: непритомність, застійна серцева недостатність, фібриляція шлуночків, тромбоемболія легеневої артерії, гостре порушення мозкового кровообігу, периферична гангрена, тромбофлебіт.

З боку шлунково-кишкового тракту: кишкова непрохідність, перфорація кишечнику, шлунково-кишкова кровотеча, коліт із кровотечею, перфорація стравоходу, панкреатит.

Організм у цілому: сепсис, раптовий летальний наслідок.

З боку печінки та жовчовидільної системи: жовчнокам'яна хвороба.

З боку крові та лімфатичної системи: тромбоцитопенія.

З боку центральної і периферичної нервової системи: атаксія, суїцид.

З боку сечовидільної системи: гостра ниркова недостатність.

Дослідження довгострокової безпеки застосування целекоксибу для лікування артриту.

Гематологічні розлади. Частота випадків клінічно значущого зниження рівня гемоглобіну (> 2 г/дл) була нижча у пацієнтів, які застосовували целекоксиб у дозі 400 мг 2 рази на добу (0,5 %), порівняно з пацієнтами, які застосовували диклофенак у дозі 75 мг 2 рази на добу (1,3 %) або ібупрофен у дозі 800 мг 3 рази на добу (1,9 %). Така менша частота реакцій при застосуванні целекоксибу зберігалася як на тлі прийому ацетилсаліцилової кислоти, так і без неї.

Припинення застосування препарату/серйозні побічні реакції. Сумарна частота припинення застосування целекоксибу, диклофенаку та ібупрофену через побічні реакції за 9 місяців, розрахована за методом Каплана−Майєра, становила 24 %, 29 % та 26 % відповідно. Частота серйозних побічних реакцій (тобто таких, що призводять до госпіталізації або становлять загрозу для життя пацієнта, або іншим чином являють собою важливі медичні реакції), незалежно від причинного зв'язку, у різних досліджуваних групах пацієнтів не відрізнялася (8

%, 7 % та 8 % відповідно).

Дослідження застосування препарату при лікуванні ювенільного ревматоїдного артриту.

У клінічному дослідженні брали участь пацієнти з ювенільним ревматоїдним артритом віком від 2 до 17 років, застосовувався целекоксиб або напроксен. 77 пацієнтів з ювенільним ревматоїдним артритом застосовували целекоксиб у дозі 3 мг/кг 2 рази на добу, 82 пацієнти застосовували целекоксиб у дозі 6 мг/кг 2 рази на добу та 83 пацієнти застосовували напроксен у дозі 7,5 мг/кг 2 рази на добу. Найпоширенішими побічними реакціями (5 %), що реєструвалися у пацієнтів, які застосовували целекоксиб, були головний біль, підвищення температури (гіпертермія), біль у верхній частині живота, кашель, назофарингіт, біль у животі, нудота, артралгія, діарея та блювання. Найпоширенішими побічними реакціями (5 %), що реєструвалися у пацієнтів, які застосовували напроксен, були головний біль, нудота, блювання, підвищення температури, біль у верхній частині живота, діарея, кашель, біль у животі та запаморочення. Під час цього дослідження із застосуванням целекоксибу у дозах 3 та 6 мг/кг 2 рази на добу порівняно з напроксеном шкідливого впливу на зростання та розвиток не спостерігалося. Між групами лікування не спостерігали значущих відмінностей у кількості клінічних загострень увеїту або системних ознак ювенільного ревматоїдного артриту.

У відкритій розширеній фазі описаного вище дослідження 202 пацієнти з ювенільним ревматоїдним артритом застосовували целекоксиб у дозі 6 мг/кг 2 рази на добу. Частота побічних реакцій була подібною до показника, отриманого раніше; не спостерігали жодних неочікуваних клінічно значущих побічних реакцій.

Побічні реакції, що виникали у 5 % пацієнтів з ювенільним ревматоїдним артритом у будь-якій з груп лікування, розподілені за системно-органними класами (% від кількості пацієнтів з побічними реакціями).

Класи систем і органів	Всі дози 2 рази на добу		
	Целекоксиб 3 мг/кг N=77	Целекоксиб 6 мг/кг N=82	Напроксен 7,5 мг/кг N=83
Будь-яка реакція	64	70	72
З боку органів зору	5	5	5
З боку шлунково-кишкового тракту	26	24	36
Біль у животі без додаткових уточнень	4	7	7
Біль у верхній частині живота	8	6	10
Блювання без додаткових уточнень	3	6	11
Діарея без додаткових уточнень	5	4	8
Нудота	7	4	11
Загальні розлади	13	11	18
Піреxсія	8	9	11
Інфекції	25	20	27
Назофарингіт	5	6	5
Травма та отруєння	4	6	5
Результати лабораторних аналізів*	3	11	7
З боку кістково-м’язової системи	8	10	17
Артралгія	3	7	4
З боку нервової системи	17	11	21
Головний біль без додаткових уточнень	13	10	16
Запаморочення (за винятком вертиго)	1	1	7
З боку дихальної системи	8	15	15

Кашель	7	7	8
З боку шкіри та підшкірних тканин	10	7	18

* Відхилення від норми результатів лабораторних аналізів, які включають збільшений активований частковий тромбопластиновий час, бактеріурію (без додаткових уточнень), підвищений рівень креатинфосфокінази в крові, позитивний результат посіву крові, підвищений рівень глюкози в крові, підвищений артеріальний тиск, підвищений рівень сечової кислоти в крові, знижений гематокрит, наявність гематурії, знижений рівень гемоглобіну, відхилення від норми біохімічних показників функції печінки (без додаткових уточнень), наявність протеїнурії, підвищення рівня трансамінази (без додаткових уточнень), відхилення від норми показників аналізу сечі (без додаткових уточнень).

Інші дослідження, які проводили до виходу препарату на ринок.

Побічні реакції, зареєстровані у дослідженнях лікування анкілозуючого спондиліту. Досліджували застосування препарату у дозах до 400 мг 1 раз на добу. Типи побічних реакцій, про які повідомляли у дослідженнях лікування анкілозуючого спондиліту, були подібними до тих, про які повідомляли в дослідженнях лікування остеоартриту/ревматоїдного артриту.

Побічні реакції, зареєстровані у дослідженнях знеболювання та лікування дисменореї. У дослідженнях з участю пацієнтів з болем внаслідок хірургічної операції в ротовій порожнині всі учасники отримали разову дозу досліджуваного препарату. У дослідженнях лікування первинної дисменореї та болю після ортопедичного хірургічного втручання досліджували застосування целекоксибу у дозах до 600 мг на добу. Типи побічних реакцій, про які повідомляли в дослідженнях знеболювання та лікування дисменореї, були такими ж, як і ті, про які повідомляли у дослідженнях артриту. Єдиною додатковою зареєстрованою побічною реакцією у дослідженнях болю після хірургічного ортопедичного втручання був альвеолярний остит після екстракції зуба (луночковий постекстракційний альвеоліт).

Дослідження PreSAP та дослідження застосування целекоксибу для профілактики аденоми.

Побічні реакції у довгострокових плацебо-контрольованих дослідженнях із профілактики поліпів. Вплив целекоксибу на пацієнтів у дослідженні застосування цього препарату для профілактики аденоми та дослідженні PreSAP становив 400–800 мг на добу протягом періоду до 3 років.

Деякі побічні реакції виникали у більшого відсотка пацієнтів, ніж під час досліджень препарату для лікування артриту, які проводили до виходу препарату на ринок (тривалість лікування – до 12 тижнів). У таблиці нижче наведені побічні реакції, які виникали частіше у пацієнтів, які застосовували целекоксиб порівняно з пацієнтами, які брали участь у дослідженнях препарату для лікування артриту, що були проведені до виходу препарату на ринок.

Побічні реакції	Целекоксиб (від 400 до 800 мг на добу), N=2285	Плацебо N=1303
Діарея	10,5 %	7,0 %
Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба	4,7 %	3,1 %
Нудота	6,8 %	5,3 %
Блювання	3,2 %	2,1 %
Задишка	2,8 %	1,6 %
Артеріальна гіпертензія	12,5 %	9,8 %
Нефролітіаз	2,1 %	0,8 %

Наступні додаткові побічні реакції спостерігали у ≥ 0,1 % та < 1 % пацієнтів, які застосовували целекоксиб та частота яких перевищувала частоту виникнення при прийомі плацебо у довготривалих дослідженнях із профілактики поліпів, та про них або не повідомляли під час контрольованих досліджень препарату для лікування артриту, які проводили до виходу препарату на ринок, або їх спостерігали з більшою частотою у тривалих плацебо-контрольованих дослідженнях з профілактики поліпів:

З боку центральної і периферичної нервової системи: ішемічний інсульт.

З боку органів зору: помутніння склоподібного тіла, крововилив у кон'юнктиву.

З боку органів слуху та вестибулярного апарату: лабіринтит.

З боку серцево-судинної системи: нестабільна стенокардія, функціональна недостатність аортального клапана, атеросклероз коронарної артерії, синусова брадикардія, гіпертрофія шлуночка.

З боку судин: тромбоз глибоких вен.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: кіста яєчника.

Результати лабораторних аналізів: підвищений рівень калію в крові, підвищений рівень натрію в крові, підвищений рівень тестостерону в крові.

Травма, отруєння та ускладнення процедур: епікондиліт, розрив сухожилля.

Досвід застосування препарату після виходу на ринок.

Після виходу на ринок целекоксибу були виявлені зазначені нижче побічні реакції. Оскільки ці реакції повідомляються на добровільній основі від групи пацієнтів невизначеної кількості, не завжди можна достовірно оцінити їх частоту або встановити причинний зв'язок із впливом препарату.

З боку серцево-судинної системи: васкуліт, тромбоз глибоких вен.

Організм у цілому: анафілактоїдна реакція, ангіоневротичний набряк.

З боку печінки та жовчовидільної системи: некроз печінки, гепатит, жовтяниця, печінкова недостатність.

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

З боку метаболізму і харчування: гіпоглікемія, гіпонатріємія.

З боку центральної і периферичної нервової системи: асептичний менінгіт, агевзія (смакова анестезія), аносмія (втрата нюху), летальний внутрішньочерепний крововилив.

З боку нирок: інтерстиціальний нефрит.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 □С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. Капсули № 10, № 10х2 у блістерах у коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ «КОРПОРАЦІЯ «ЗДОРОВ'Я».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 61013, Харківська обл., місто Харків, вулиця Шевченка, будинок 22.