

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ДЕНЕБОЛ

(DENEVOL)

Склад:

діюча речовина: рофекоксиб;

1 таблетка містить 50 мг або 25 мг рофекоксибу;

допоміжні речовини:

для таблетки 25 мг – бетациклодекстрин, крохмаль кукурудзяний, целюлоза мікрокристалічна, повідон, натрію метилпарабен (Е 219), натрію пропілпарабен (Е 217), тальк, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію крохмальгліколят (тип А), барвник тартразин (Е 102), барвник діамантовий (блакитний) (Е 133);

для таблетки 50 мг – бетациклодекстрин, крохмаль кукурудзяний, целюлоза мікрокристалічна, повідон, натрію метилпарабен (Е 219), натрію пропілпарабен (Е 217), тальк, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію крохмальгліколят (тип А), барвник тартразин (Е 102), барвник діамантовий (блакитний) (Е 133).

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки 25 мг – світло-зеленого/зеленого кольору круглі двоопуклі таблетки з тисненням «25» з одного боку та рисою – з іншого боку; допускаються вкраплення;

таблетки 50 мг – світло-зеленого/зеленого кольору круглі двоопуклі таблетки з тисненням «50» з одного боку та рисою – з іншого боку; допускаються вкраплення.

Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Коксиби.

Код АТХ M01A H02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Нестероїдний протизапальний засіб – високоселективний інгібітор циклооксигенази-2 (ЦОГ-2). Має знеболювальні, жарознижувальні, протизапальні властивості. ЦОГ-2 активується у відповідь на запальний процес. Це призводить до синтезу та накопичення медіаторів запалення, зокрема простагландину E₂, що спричиняє запалення, набряк та біль. Протизапальна дія рофекоксибу здійснюється за рахунок пригнічення синтезу простагландинів шляхом інгібування ЦОГ-2.

У терапевтичних концентраціях рофекоксиб не пригнічує циклооксигеназу-1 (ЦОГ-1). Таким чином, він не впливає на простагландини, які синтезуються за рахунок активації ЦОГ-1, і тому не перешкоджає нормальним фізіологічним процесам, пов'язаним з ЦОГ-1 у тканинах, особливо у шлунково-кишковому тракті (ШКТ) та у тромбоцитах.

Фармакокінетика.

Всмоктування.

При застосуванні внутрішньо добре всмоктується, біодоступність рофекоксибу у середньому становить 93 %. При щоденному прийманні препарату 1 раз на добу у дозі 25 мг максимальна концентрація ($C_{\max}$) у плазмі дорослих визначається приблизно через 2 години і становить 0,305 мкг/мл.

Розподіл. Приблизно 85 % рофекоксибу зв'язується в організмі з білками плазми крові при концентрації 0,05–25 мкг/мл.

Метаболізм. Рофекоксиб метаболізується у печінці. Основні метаболіти не інгібують ЦОГ-2.

Виведення. 72 % препарату виводиться із сечею у вигляді метаболітів, 14 % – з фекаліями. Плазмовий кліренс при прийомі препарату у дозі 25 мг 1 раз на добу становить приблизно 120 мл/хв.

Клінічні характеристики.

Показання.

Остеоартрит.

Ревматоїдний артрит.

Гострий больовий синдром різного генезу.

Альгодисменорея, зубний біль.

У післяопераційному періоді та у стоматології.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до рофекоксибу та до інших нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), інших компонентів лікарського засобу.

Астма, особливо спричинена застосуванням ацетилсаліцилової кислоти.

Активна пептична виразка або кровотеча шлунково-кишкового тракту, гострий риніт, поліпи носа, ангіоневротичний набряк, кропив'янка або інші алергічні реакції після прийому ацетилсаліцилової кислоти або інших НПЗЗ, включаючи інгібітори циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) в анамнезі.

Протипоказано застосовувати лікарський засіб жінкам репродуктивного віку, які можуть завагітніти і які не застосовують ефективну контрацепцію.

Порушення функції печінки тяжкого ступеня (рівень альбуміну у сироватці крові < 25 г/л або оцінка за шкалою Чайлда-П'ю ≥ 10), кліренс креатиніну < 30 мл/хв; запальні захворювання кишечника; застійна серцева недостатність (клас II-IV за критеріями NYHA (класифікація Нью-Йоркської Асоціації Кардіологів)); діагностована ішемічна хвороба серця; облітеруючі захворювання периферичних артерій та/або цереброваскулярні захворювання.

Протипоказано застосовувати онкологічним хворим та пацієнтам, які належать до групи підвищеного ризику з боку серцево-судинної системи (перенесли інфаркт, інсульт, мають артеріальну гіпертензію (АГ) III ступеня, прогресуючі клінічні форми атеросклерозу).

Протипоказано застосовувати пацієнтам віком від 65 років.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

НПЗЗ здатні знижувати ефект діуретиків та гіпотензивних засобів. НПЗЗ підвищують ризик виникнення гострої ниркової недостатності, зазвичай оборотної, у разі вже наявного порушення функції нирок (наприклад, у пацієнтів із дегідратацією або у пацієнтів літнього віку), а також у разі застосування разом з інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) або антагоністами рецептора ангіотензину II. Тому такі комбінації слід застосовувати з обережністю, особливо пацієнтам літнього віку. У разі застосування вищевказаних комбінацій пацієнти потребують адекватної гідратації. Слід ретельно контролювати функцію нирок після початку застосування комбінації препаратів та періодично проводити повторний контроль.

Вважається, що одночасне застосування НПЗЗ та циклоспорину або такролімусу посилює нефротоксичний ефект останніх. При одночасному застосуванні рофекоксибу та будь-якого з вищезазначених препаратів слід контролювати функцію нирок.

Рофекоксиб можна застосовувати з низькими дозами ацетилсаліцилової кислоти, але він не заміщує останню у профілактиці серцево-судинних захворювань. Існує підвищений ризик утворення виразок або інших шлунково-кишкових ускладнень при одночасному застосуванні високоселективних інгібіторів ЦОГ-2 та низьких доз ацетилсаліцилової кислоти порівняно з монотерапією високоселективними інгібіторами ЦОГ-2.

Рофекоксиб підвищує концентрацію метотрексату у плазмі крові на 23 %. Знижує ефективність гіпотензивної терапії інгібіторами АПФ. При одночасному застосуванні з антикоагулянтами можливе підвищення протромбінового часу.

Рифампіцин, рифаміцин знижують концентрацію рофекоксибу у плазмі крові на 50 %. Не впливає значною мірою на фармакокінетику преднізолону, гормональні контрацептиви для приймання внутрішньо (етиніл естрадіол, норетиндрон), дигоксину, антацидів, циметидину, кетоконазолу.

Лікарський засіб не варто застосовувати одночасно з гемостатиками, а також препаратами, які підвищують артеріальний тиск (АТ).

Можливе підвищення АТ при застосуванні одночасно з препаратами та харчовими продуктами, які містять кофеїн.

Особливості застосування.

Заборонено перевищувати рекомендовані дози. Максимальна добова доза – 50 мг.

У пацієнтів, які застосовували інгібітори ЦОГ-2, спостерігалися ускладнення з боку верхніх відділів ШКТ (перфорації, виразки або кровотечі), у деяких випадках із летальним наслідком. Рекомендовано з обережністю застосовувати препарат пацієнтам, які мають високий ризик розвитку ускладнень з боку ШКТ. До таких належать пацієнти літнього віку, пацієнти, які одночасно приймають будь-який інший НПЗЗ або ацетилсаліцилову кислоту, пацієнти із такими захворюваннями ШКТ, як виразка та шлунково-кишкова кровотеча в анамнезі.

При одночасному застосуванні високоселективних інгібіторів ЦОГ-2 та ацетилсаліцилової кислоти (навіть у низьких дозах) спостерігалася зростання ризику виникнення побічних ефектів інгібіторів ЦОГ-2 з боку ШКТ (виразки або інші ускладнення). У тривалих клінічних дослідженнях інгібіторів ЦОГ-2 не було виявлено значущої відмінності у безпеці застосування для ШКТ між комбінаціями селективні інгібіторами ЦОГ-2 / ацетилсаліцилова кислота і НПЗЗ / ацетилсаліцилова кислота.

Слід уникати одночасного застосування рофекоксибу та НПЗЗ, за винятком ацетилсаліцилової кислоти.

Оскільки ризики для серцево-судинної системи внаслідок прийому селективних інгібіторів ЦОГ-2 підвищуються зі збільшенням дози та тривалості лікування, по можливості слід застосовувати найкоротші курси терапії та мінімальні ефективні дози. Слід періодично оцінювати потребу пацієнта у полегшенні симптомів та реакцію на терапію, особливо у пацієнтів з остеоартритом.

При комбінованій терапії з антикоагулянтами необхідно контролювати протромбіновий час. Не застосовувати як засіб профілактики серцево-судинних захворювань. Селективні інгібітори ЦОГ-2 не замінюють ацетилсаліцилову кислоту у профілактиці серцево-судинних тромбоемболічних захворювань, оскільки вони не мають антиагрегантних властивостей. Тому не слід припиняти антиагрегантну терапію.

Як і при застосуванні інших препаратів, здатних пригнічувати синтез простагландинів, у пацієнтів, які застосовували рофекоксиб, спостерігалася затримка рідини та набряки. Тому рофекоксиб слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які мають в анамнезі серцеву недостатність, дисфункцію лівого шлуночка або АГ, а також пацієнтам з уже наявними набряками будь-якої іншої етіології, оскільки інгібування простагландинів може призвести до погіршення функції нирок та затримки рідини. Також слід з обережністю призначати рофекоксиб пацієнтам, які приймають діуретики або мають інші фактори ризику розвитку гіповолемії.

Як і всі НПЗЗ, рофекоксиб може призводити до розвитку АГ чи посилювати вже наявну АГ, а також сприяти зростанню частоти виникнення серцево-судинних ускладнень. Слід ретельно контролювати АТ на початку застосування рофекоксибу та протягом усього курсу лікування.

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

Пацієнтам з високим ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень (наприклад, пацієнтам з АГ, гіперліпідемією, цукровим діабетом та курцям) рофекоксиб призначати тільки після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик.

Рофекоксиб, як і інші НПЗЗ, може токсично впливати на нирки. Пацієнти з порушеною функцією нирок, серцевою недостатністю, дисфункцією печінки та пацієнти літнього віку належать до групи підвищеного ризику розвитку ниркової токсичності. Під час застосування рофекоксибу стан таких пацієнтів слід постійно контролювати.

У пацієнтів з підвищеним ризиком порушення ниркової перфузії застосування рофекоксибу, який інгібує синтез простагландинів, може призвести до зменшення ниркового кровотоку і погіршення функції нирок. Найбільша імовірність такої дії у пацієнтів з наявністю в анамнезі тяжких порушень функції нирок, серцевої недостатності, цирозу печінки. У хворих із порушеною функцією нирок та печінки, серцевою недостатністю, протягом усього курсу лікування необхідно контролювати функцію нирок (кліренс креатиніну, загальну секрецію). У пацієнтів зі значною дегідратацією до початку терапії рекомендовано провести регідратацію.

Препарат може маскувати пропасницю та інші ознаки запалення, які можуть бути проявами інфекції, що необхідно брати до уваги.

При застосуванні рофекоксибу повідомлялося про випадки тяжких печінкових реакцій, включаючи блискавичні гепатити (деякі із летальним наслідком), некроз печінки та печінкову недостатність (деякі із летальним наслідком або такі, що потребували трансплантації печінки).

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

Рофекоксиб пригнічує CYP2D6, тому може бути потрібним зниження дози препаратів, доза яких підбирається індивідуально та які метаболізуються за допомогою CYP2D6, хоча він не є потужним інгібітором цього ферменту.

Лікування пацієнтів із низьким рівнем метаболізму CYP2C9 потребує обережності.

При застосуванні рофекоксибу дуже рідко повідомлялося про серйозні реакції з боку шкіри (деякі – з летальним наслідком), включаючи ексfolіативний дерматит, синдром Стівенса – Джонсона та токсичний епідермальний некроліз. Найбільший ризик розвитку цих реакцій припадає на початковий етап лікування. Повідомлялося про розвиток серйозних побічних реакцій гіперчутливості (анафілактичний шок та ангіоневротичний набряк) у пацієнтів, які застосовували рофекоксиб. При перших проявах висипу на шкірі, ушкоджень слизової оболонки або інших проявах підвищеної чутливості застосування рофекоксибу слід припинити.

У пацієнтів, які одночасно застосовують варфарин, спостерігалися випадки серйозної кровотечі. Рофекоксиб разом із варфарином або іншими антикоагулянтами для перорального застосування слід застосовувати з обережністю.

Допоміжні речовини.

Тартразин (Е 102), натрію метилпарабен (Е 219) та натрію пропілпарабен (Е 217), які входять

до складу лікарського засобу, можуть спричиняти алергічні реакції (можливо, уповільнені).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

У період вагітності або годування груддю препарат протипоказаний. При необхідності застосування препарату слід припинити годування груддю.

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

У період лікування слід утримуватись від керування автомобілем і роботи, що потребує підвищеної уваги та швидкої реакції.

Спосіб застосування та дози.

Застосовувати внутрішньо дорослим.

При лікуванні гострого больового синдрому та первинної дисменореї рекомендована доза Денеболу – 50 мг 1 раз на добу, наступні дози – 25 мг або 50 мг 1 раз на добу у разі необхідності. Максимальна добова доза – 50 мг. Лікування проводити до зникнення гострого больового синдрому, але не більше 2 тижнів.

Остеоартрит і ревматоїдний артрит: рекомендована початкова доза рофекоксибу – 12,5 мг 1 раз на добу, яку можна збільшити до 25 мг 1 раз на добу, що є максимальною рекомендованою добовою дозою. Призначати курси по 4–6 тижнів.

Денебол застосовувати незалежно від прийому їжі.

Діти.

Не застосовувати дітям.

Передозування.

Не було виявлено ознак передозування. Застосування дози рофекоксибу 1000 мг 1 раз на добу здоровим учасникам дослідження та багаторазові дози 250 мг/добу протягом 14 днів не виявило серйозної токсичності, можливе посилення проявів побічних реакцій.

Лікування. У разі передозування потрібен клінічний контроль та симптоматичне підтримуюче лікування. Рофекоксиб не видаляється з організму при гемодіалізі.

Побічні реакції.

З боку серця: застійна серцева недостатність, набряки нижніх кінцівок, порушення мозкового

та коронарного кровообігу, біль за грудиною, внутрішньочерепний крововилив із летальним наслідком, крововилив в око, оклюзія артерій або вен сітківки, інсульт, інфаркт міокарда, порушення ритму серцевих скорочень (брадикардія, миготлива аритмія, поява передчасного шлуночкового комплексу, тахікардія), гостра серцева недостатність, раптова зупинка серця, емболія легеневої артерії, нестабільна стенокардія, набряк легень.

З боку судин: артеріальна гіпертензія, гіпертонічний криз.

З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, включаючи ангіоневротичний набряк, набряк легень, алергічний риніт, васкуліт, анафілактичний шок, анафілаксія.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: шкірні висипи, у т. ч. висипи еритематозного типу, бульозний висип, ексфоліативний дерматит, мультиформна еритема, токсичний епідермальний некроліз, гострий генералізований екзантематозний пустульоз, фоточутливість, синдром Стівенса – Джонсона, кропив'янка, атопічний дерматит, свербіж, екхімоз, алопеція.

З боку шлунково-кишкового тракту: диспепсія, печія, дискомфорт/біль в епігастральній ділянці, нудота; афтозний стоматит, виразки шлунка, кишечника; шлунково-кишкова кровотеча, діарея, метеоризм, блювання, дисфагія, запор, відрижка, гастрит, загострення запальних захворювань шлунково-кишкового тракту, перфорація шлунку/кишечнику, езофагіт, мелена, панкреатит, коліт/ загострення коліту.

З боку гепатобіліарної системи: збільшення активності аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), підвищення рівня лужної фосфатази, іноді – гепатит, у т. ч. блискавичний, печінкова недостатність, некроз печінки.

З боку дихальної системи та органів середостіння: інфікування верхніх дихальних шляхів, синусити, бронхіти, грипоподібні симптоми, фарингіт, риніт, кашель, задишка, бронхоспазм.

З боку нервової системи: сонливість, ослаблення швидкості мислення, запаморочення, головний біль, неспокій, депресія. Іноді виникає гіперестезія (парестезія), безсоння, виснаження, втомлюваність, асептичний менінгіт, марення, судоми ніг, тривожність, сплутаність свідомості, галюцинації, атаксія, зміна смакових відчуттів, загострення епілепсії, агевзія, аносія.

З боку органів зору: нечіткість зору, кон'юнктивіт.

З боку органів слуху та вестибулярного апарату: отит, дзвін у вухах.

З боку нирок та сечовидільної системи: ниркова недостатність, підвищення рівня креатиніну, підвищення рівня азоту сечовини крові, інтерстиціальний нефрит, гіпонатріємія, інфекції сечовивідних шляхів, протеїнурія.

З боку системи крові та лімфатичної системи: агранулоцитоз, лейкопенія, тромбоцитопенія, анемія, панцитопенія, зменшення гематокриту.

Інше: артралгія, міозит, порушення менструального циклу, гіперкаліємія.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

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

Упаковка. По 10 таблеток у блістері у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Метро Фармасьютікалс Приват Лімітед/ Metro Pharmaceuticals Private Limited.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Unit II, Q-Road, Фазе IV, GIDC, Вадхван, Сурендранагар, Гуджарат, 363 035, Індія/

Unit II, Q-Road, Phase IV, GIDC, Wadhwan, Surendranagar, Gujarat, 363 035, India.

Заявник.

Мілі Хелскере Лімітед/ Mili Healthcare Limited.

Місцезнаходження заявника.

Файрфакс Хаус 15, Фалвуд Плейс, Лондон, WC1V 6AY, Велика Британія/

Fairfax House 15, Fulwood Place, London, WC1V 6AY, Great Britain.