

# ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**РАНСЕЛЕКС**

**(RANSELEX)**

## **Склад:**

*діюча речовина:* цефексохіб;

1 капсула містить цефексохіб 100 мг або 200 мг;

*допоміжні речовини:* лактоза, моногідрат; повідон; кремнію діоксид колоїдний безводний; натрію лаурилсульфат; натрію кроскармелоза; магнію стеарат;

*склад капсули:* желатин, натрію лаурилсульфат, титану діоксид (E171).

**Лікарська форма.** Капсули.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

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

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

**Фармакотерапевтична група.**

Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Коксиби. Код АТХ М01А Н01.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

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

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

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

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

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

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

Застосування целекоксибу для лікування запалення та болю при остеоартриті коліна та кульшового суглобу оцінювалось приблизно у 4200 пацієнтів у дослідженнях, контрольованих за допомогою плацебо та активного препарату, тривалістю до 12 тижнів. Препарат також оцінювався для лікування запалення та болю при ревматоїдному артриті приблизно у 2100 пацієнтів у дослідженнях, контрольованих за допомогою плацебо та активного препарату, тривалістю до 24 тижнів. Добові дози целекоксибу 200–400 мг забезпечували знеболювання протягом 24 годин з моменту прийому препарату. Целекоксиб оцінювався для симптоматичного лікування анкілозуючого спондиліту у 896 пацієнтів у дослідженнях, контрольованих за допомогою плацебо та активного препарату, тривалістю до 12 тижнів.

Целекоксиб у дозах 100 мг 2 рази на добу, 200 мг на добу, 200 мг 2 рази на добу та 400 мг на добу у цих дослідженнях продемонстрував значне полегшення болю, зниження загальної активності захворювання та покращення функціонування при анкілозуючому спондиліті.

При проведенні рандомізованих подвійних сліпих контрольованих досліджень, у яких передбачалося проведення ендоскопічного обстеження верхніх відділів травного тракту (ТТ), за участю пацієнтів, у яких на початковому етапі виразок не було (целекоксиб призначали у дозах 50–400 мг 2 рази на добу). В ендоскопічних дослідженнях тривалістю 12 тижнів целекоксиб (у дозах 100–800 мг на добу) представляв значно менший ризик утворення виразок шлунка та дванадцятипалої кишки порівняно з напроксеном (1000 мг на добу) та ібупрофеном (2400 мг на добу). Ці дані не узгоджувалися при порівнянні з диклофенаком (150 мг на добу). У двох дванадцятитижневих дослідженнях відсоток пацієнтів з виразками шлунка та дванадцятипалої кишки, виявленими за допомогою ендоскопії, істотно не відрізнявся у пацієнтів, які отримували плацебо та целекоксиб у дозах 200 та 400 мг 2 рази на добу.

У проспективному тривалому дослідженні безпеки віддалених результатів (тривалістю від 6 до

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

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

*Кардіоваскулярна безпека: довготривалі дослідження за участю пацієнтів зі спорадичними аденоматозними поліпами*

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

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

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

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

#### *Фармакокінетика.*

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

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

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

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

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

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

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

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

Порівняно з пацієнтами з нормальною функцією печінки у пацієнтів з легким порушенням функції печінки значення  $C_{max}$  целекоксибу підвищується у середньому на 53 %, а значення AUC – на 26 %. У пацієнтів з помірним порушенням функції печінки ці показники становлять 41 % та 146 % відповідно. Метаболічна здатність у пацієнтів з легким та помірним порушенням функції печінки найкраще корелювала з їхніми показниками альбуміну. У пацієнтів з легким та помірним порушенням функції печінки (з рівнем альбуміну в сироватці крові 25-35 г/л) лікування слід розпочинати з половини рекомендованої дози. Пацієнти з тяжким порушенням функції печінки (сироватковий альбумін < 25 г/л) не брали участь у дослідженнях, тому цій групі пацієнтів целекоксиб протипоказаний.

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

## **Клінічні характеристики.**

### ***Показання.***

Симптоматична терапія остеоартриту, ревматоїдного артрити та анкілозуючого спондиліту.

### ***Протипоказання.***

- Гіперчутливість (наприклад, анафілактичні реакції та серйозні шкірні реакції) до целекоксибу або до будь-яких компонентів лікарського засобу.
- Підвищена чутливість до сульфаніламідів.
- Активна пептична виразка або кровотеча шлунково-кишкового тракту.
- Астма, гострий риніт, носові поліпи, ангіоневротичний набряк, кропив'янка або інші алергічні реакції після прийому ацетилсаліцилової кислоти чи нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), включаючи інгібітори циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), в анамнезі.
- Застосування під час вагітності та годування груддю.
- Застосування жінкам репродуктивного віку, які не використовують ефективний метод контрацепції.
- Порушення функції печінки тяжкого ступеня (рівень альбуміну в сироватці крові < 25 г/л або оцінка за шкалою Чайлда – П'ю  $\geq 10$ ).

- Порушення функції нирок тяжкого ступеня (встановлений кліренс креатиніну < 30 мл/хв).
- Запальні захворювання кишечника.
- Застійна серцева недостатність (клас II–IV за критеріями Нью-Йоркської асоціації кардіологів NYHA (англ. New York Heart Association)).
- Діагностована ішемічна хвороба серця, захворювання периферичних артерій та/або цереброваскулярне захворювання.
- Застосування після проведення хірургічної операції з аортокоронарного шунтування (див. розділ «Особливості застосування»);

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

#### *Фармакодинамічні взаємодії*

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

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

НПЗЗ здатні зменшувати ефект антигіпертензивних засобів, включаючи інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), антагоністи рецептора ангіотензину II, діуретики та β-блокатори. Ризик виникнення гострої ниркової недостатності, зазвичай оборотної, підвищується у деяких пацієнтів з порушенням функції нирок (наприклад у пацієнтів з дегідратацією або у пацієнтів літнього віку), коли інгібітори АПФ або антагоністи рецептора ангіотензину II призначаються у комбінації з НПЗЗ, включаючи целекоксиб. Тому таку комбіновану терапію слід призначати з обережністю, особливо пацієнтам літнього віку. Пацієнтам слід мати адекватну гідратацію. Після початку супутньої терапії, а потім періодично, слід контролювати функцію нирок.

За даними клінічного дослідження тривалістю 28 днів за участю пацієнтів з артеріальною гіпертензією I та II стадії, яка контролюється за допомогою лізиноприлу, прийом целекоксибу у дозі 200 мг 2 рази на добу не призводив до клінічно значущого підвищення середнього добового показника діастолічного або систолічного тиску при порівнянні з плацебо, що визначалося протягом добового амбулаторного моніторингу артеріального тиску. Серед пацієнтів, які отримували целекоксиб у дозі 200 мг 2 рази на добу, 48 % були розцінені як несприйнятливі до лізиноприлу на останньому відвідуванні клініки (що визначалося як діастолічний тиск, виміряний за допомогою манжети, > 90 мм рт. ст. або підвищення діастолічного тиску, виміряного за допомогою манжети, на > 10 % порівняно з початковим рівнем). У групі плацебо таких пацієнтів було 27 %, і ця різниця була статистично значущою.

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

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

### Фармакокінетичні взаємодії

#### *Вплив целекоксибу на інші препарати*

Целекоксиб є інгібітором CYP2D6. При супутньому застосуванні целекоксибу можуть підвищуватися плазмові концентрації препаратів, які є субстратами цього ферменту. Повідомлялося про підвищення плазмової концентрації декстрометорфану у 2,6 раза та метопрололу – у 1,5 раза при одночасному застосуванні 200 мг целекоксибу два рази на день. Прикладами препаратів, які метаболізуються за допомогою CYP2D6, є антидепресанти (трициклічні та інгібітори зворотного захоплення серотоніну), нейролептики, протиаритмічні засоби тощо. На початку лікування целекоксибом, при підвищенні дози або припиненні лікування може знадобитися зниження дози субстратів CYP2D6, які титруються індивідуально.

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

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

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

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

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

#### *Вплив інших препаратів на Ранселекс*

У пацієнтів зі слабким метаболізмом CYP2C9 та підвищеною системною експозицією целекоксибу супутнє лікування інгібіторами CYP2C9 може призвести до подальшого підвищення експозиції целекоксибу. Пацієнтам зі слабким метаболізмом CYP2C9 не слід призначати подібні комбінації.

Оскільки метаболізм целекоксибу відбувається головним чином за допомогою CYP2C9, пацієнтам, які отримують флуконазол, слід призначати половину рекомендованої дози.

Одночасне застосування одноразової дози целекоксибу 200 мг та флуконазолу 200 мг 1 раз на добу, сильнодіючого інгібітору CYP2C9, призводило до підвищення значення  $C_{max}$  целекоксибу в середньому на 60 %, а значення AUC – на 130 %. Одночасне застосування індукторів CYP2C9, таких як рифампіцин, карбамазепін та барбітурати може знизити плазмові концентрації целекоксибу.

Впливу кетоконазолу або антацидних засобів на фармакокінетику целекоксибу не спостерігалось.

### *Діти*

Взаємодія з іншими лікарськими засобами вивчалася тільки у дорослих.

### **Особливості застосування.**

*Серцево-судинні тромботичні явища.* Клінічні дослідження декількох селективних та неселективних інгібіторів ЦОГ-2 групи НПЗЗ тривалістю до 3 років продемонстрували підвищений ризик виникнення серйозних побічних тромботичних явищ, у тому числі інфаркту міокарда та інсульту, які можуть бути летальними. З наявних даних неясно, чи ризик розвитку тромботичних серцево-судинних ускладнень є подібним при застосуванні всіх НПЗЗ. Відносно підвищення частоти серйозних тромботичних серцево-судинних ускладнень порівняно із частотою на початковому рівні, яке пов'язують із застосуванням НПЗ, відбувається як у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями та факторами ризику їх виникнення, так і у пацієнтів без таких захворювань та факторів. Однак, пацієнти із серцево-судинним захворюванням або факторами ризику серцево-судинних захворювань мали ще вищу абсолютну частоту серйозних тромботичних серцево-судинних ускладнень. У деяких спостережних дослідженнях було встановлено, що цей підвищений ризик серйозних тромботичних серцево-судинних ускладнень з'являвся вже на перших тижнях лікування. Підвищення ризику тромботичних серцево-судинних ускладнень найбільш стабільно спостерігали при застосуванні препарату у вищих дозах.

У клінічному дослідженні APC (профілактика аденоми шляхом застосування целекоксибу) спостерігалось підвищення ризику приблизно в три рази щодо комбінованої кінцевої точки (смерті через серцево-судинні захворювання, інфаркту міокарда або інсульту) у групах лікування целекоксибом у дозі 400 мг двічі на добу та у дозі 200 мг двічі на добу, порівняно з плацебо. Таке підвищення ризику в обох групах застосування целекоксибу порівняно з групою плацебо головним чином було наслідком підвищення частоти виникнення інфаркту міокарда.

За висновком контрольованого клінічного дослідження «Проспективне рандомізоване оцінювання комплексної безпеки целекоксибу порівняно з ібупрофеном або напроксеном (PRECISION)» щодо відносного ризику виникнення серцево-судинних тромботичних явищ, асоційованих з інгібітором ЦОГ-2 целекоксибом порівняно з таким при застосуванні неселективних НПЗЗ напроксену та ібупрофену, целекоксиб був не менш ефективним ніж напроксен та ібупрофен.

Для мінімізації потенційного ризику побічних реакцій з боку серцево-судинної системи у пацієнтів, які застосовують НПЗЗ, слід використовувати мінімальну ефективну дозу протягом найкоротшого можливого періоду лікування. Лікарі та пацієнти мають



уважно спостерігати за розвитком таких реакцій протягом усього курсу лікування навіть у разі відсутності у минулому симптомів з боку серцево-судинної системи. Слід повідомити пацієнтів про симптоми серйозних побічних реакцій з боку серцево-судинної системи та про заходи, які необхідно взяти у разі їх виникнення.

Прямі докази того, що одночасне застосування аспірину зменшує підвищений ризик серйозних тромботичних серцево-судинних ускладнень, пов'язаних із застосуванням НПЗЗ, відсутні. Одночасне застосування аспірину та НПЗЗ, такого як Ранселекс, підвищує ризик серйозних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту (див. розділ «Особливості застосування», підрозділ «Шлунково-кишкова кровотеча, виникнення виразок та перфорації»).

У дослідженні CLASS сумарні показники Каплана – Маєра через 9 місяців при периферичному набряку в пацієнтів, що отримували целекоксиб у дозі 400 мг двічі на добу, ібупрофен у дозі 800 мг тричі на добу та диклофенак у дозі 75 мг двічі на добу, становили 4,5 %, 6,9 % та 4,7 % відповідно. За даними дослідження CLASS, 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.* У двох великих контрольованих клінічних дослідженнях застосування селективного до ЦОГ-2 НПЗЗ для контролювання болю у перші 10-14 днів після аортокоронарного шунтування було виявлено підвищену частоту випадків інфаркту міокарда та інсульту. Застосування НПЗЗ при аортокоронарному шунтуванні протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

*Пацієнти після інфаркту міокарда.* У ході спостережних досліджень, згідно з Датським національним реєстром, було продемонстровано, що пацієнти, які застосовували НПЗЗ у період після інфаркту міокарда, мали підвищений ризик 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 НПЗЗ, 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 НПЗЗ. 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 НПЗЗ, зберігається.

Слід уникати застосування целекоксибу пацієнтам з нещодавнім інфарктом міокарда, окрім випадків, коли очікується, що користь від лікування переважатиме ризик рецидиву тромботичного серцево-судинного ускладнення. Якщо целекоксиб застосовують пацієнтам з нещодавнім інфарктом міокарда, слід спостерігати за пацієнтом на предмет появи ознак серцевої ішемії.

*Шлунково-кишкова кровотеча, виникнення виразок та перфорації.* НПЗЗ, у тому числі Ранселекс, спричиняють серйозні побічні реакції з боку шлунково-кишкового тракту, включаючи запалення, кровотечу, утворення виразки, перфорацію стравоходу, шлунка, тонкого і товстого кишечника, які можуть бути летальними. Ці серйозні побічні реакції можуть виникнути у будь-який час у пацієнтів, які застосовували целекоксиб з попередніми симптомами, або без них. Тільки у 1 з 5 пацієнтів розвиток серйозних побічних реакцій у верхньому відділі шлунково-кишкового тракту під час лікування НПЗЗ

супроводжується клінічними проявами. Приблизно у 1 % пацієнтів, які застосовували целекоксиб протягом 3-6 місяців, і приблизно у 2-4 % пацієнтів, які застосовували целекоксиб протягом одного року, спостерігали виразки верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, тяжкі кровотечі або перфорації, зумовлені застосуванням НПЗЗ. Проте навіть короткочасна терапія НПЗЗ пов'язана з ризиком.

*Фактори ризику шлунково-кишкової кровотечі, виникнення виразок та перфорації.* Пацієнти з наявністю в анамнезі випадків пептичної виразки та/або шлунково-кишкової кровотечі, які приймали НПЗЗ, мали більш ніж у 10 разів вищий ризик виникнення шлунково-кишкової кровотечі порівняно з пацієнтами без таких факторів ризику. Інші фактори, що підвищують ризик виникнення шлунково-кишкових кровотеч у пацієнтів, які застосовують НПЗЗ, включають довшу тривалість лікування НПЗЗ, одночасний пероральний прийом кортикостероїдів, аспірину, антикоагулянтів або селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну, паління тютюну, вживання алкоголю, літній вік та поганий загальний стан здоров'я. Більшість повідомлень про летальні побічні реакції з боку шлунково-кишкового тракту, що надходили після виходу препарату на ринок, були зареєстровані у пацієнтів літнього віку або у ослаблених пацієнтів. Крім того, пацієнти з прогресуючим захворюванням печінки та/або коагулопатією мають підвищений ризик розвитку шлунково-кишкової кровотечі.

У дослідженні CLASS частота ускладненої та симптоматичної виразки у всіх пацієнтів через 9 місяців становила 0,78 %, а у підгрупі пацієнтів, які приймали низькі дози ацетилсаліцилової кислоти – 2,19 %. У пацієнтів віком від 65 років частота випадків становила 1,40 % через 9 місяців та 3,06 % при одночасному застосуванні ацетилсаліцилової кислоти.

Стратегія мінімізації ризиків з боку шлунково-кишкового тракту у пацієнтів, які застосовують НПЗЗ:

- застосовувати найнижчу ефективну дозу препарату протягом найкоротшого можливого періоду;
- уникати застосування більш ніж одного НПЗЗ одночасно;
- уникати застосування пацієнтам групи високого ризику, окрім випадків, коли очікується, що користь переважатиме підвищений ризик виникнення кровотечі. У таких пацієнтів, а також у пацієнтів з активною шлунково-кишковою кровотечею слід розглянути можливість застосування альтернативних препаратів замість НПЗЗ;
- постійно спостерігати за пацієнтом щодо ознак та симптомів утворення виразки шлунково-кишкового тракту та/або кровотечі під час терапії НПЗЗ;
- у разі підозри на серйозну побічну реакцію з боку шлунково-кишкового тракту слід негайно розпочати обстеження і лікування, припинити застосування целекорсибу до того моменту, поки серйозна побічна реакція з боку шлунково-кишкового тракту не буде виключена;
- при одночасному застосуванні низьких доз аспірину для профілактики серцево-судинних ускладнень слід здійснювати більш ретельний моніторинг стану пацієнтів на предмет ознак шлунково-кишкової кровотечі (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

*Гепатотоксичність.* Підвищення рівнів аланінамінотрансферази або

аспартатамінотрансферази (в 3 рази або більше вище верхньої межі норми) було зареєстровано приблизно у 1 % пацієнтів, які застосовували НПЗЗ, у клінічних дослідженнях. Крім того, були зареєстровані рідкісні, інколи летальні випадки тяжкого порушення функції печінки, включаючи фульмінантний гепатит, некроз печінки та печінкову недостатність.

Підвищення рівнів аланінамінотрансферази або аспартатамінотрансферази (менш ніж у 3 рази вище верхньої межі норми) може спостерігатися у до 15 % пацієнтів, які застосовують НПЗЗ, включаючи целекоксиб.

Під час контрольованих клінічних досліджень целекоксибу кількість випадків незначного підвищення (перевищення верхньої межі норми у 1,2 - 3 рази) рівнів ферментів, пов'язаних з функцією печінки, становила 6 % у пацієнтів, які застосовували целекоксиб, і 5 % у пацієнтів, які отримували плацебо, при цьому приблизно у 0,2 % пацієнтів, які застосовували целекоксиб, та 0,3 % пацієнтів, які приймали плацебо, спостерігали значне підвищення рівнів аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази.

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 та симптомів, що свідчать про захворювання печінки, або виникнення системних проявів захворювання (наприклад, еозинофілія, висипання та ін.) застосування целекоксибу слід негайно припинити та провести клінічне обстеження пацієнта.

*Артеріальна гіпертензія.* Застосування НПЗЗ, у тому числі целекоксибу, може призвести до розвитку артеріальної гіпертензії або посилення вже наявної артеріальної гіпертензії, і у кожному випадку можливе підвищення частоти побічних реакцій з боку серцево-судинної системи. У пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ, діуретики групи тіазидів або петльові діуретичні засоби, може спостерігатися порушення відповіді на ці лікарські засоби при застосуванні НПЗЗ (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Слід здійснювати моніторинг артеріального тиску під час початку лікування НПЗЗ та впродовж курсу терапії.

*Серцева недостатність та набряк.* Мета - аналіз групи із сумісного аналізу антитромбоцитарної терапії (Trialists' Collaboration) результатів рандомізованих контрольованих досліджень коксибу та традиційних НПЗЗ продемонстрував приблизно двократне підвищення показника госпіталізації у зв'язку з серцевою недостатністю у пацієнтів, які отримували селективні та неселективні до ЦОГ-2 препарати, та у пацієнтів, які застосовували неселективні НПЗЗ, порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо. Згідно з Датським національним реєстром у пацієнтів із серцевою недостатністю застосування НПЗЗ підвищувало ризик інфаркту міокарда, госпіталізації у зв'язку з серцевою недостатністю та летального наслідку.

Крім того, у деяких пацієнтів, які застосовували НПЗЗ, спостерігали затримку рідини та набряк. Застосування Ранселексу може послаблювати серцево-судинні ефекти декількох лікарських засобів, що використовуються для лікування цих захворювань (наприклад, діуретики, інгібітори АПФ або блокатори рецепторів ангіотензину) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

У дослідженні CLASS сумарна частота розвитку периферичних набряків, розрахована за

методом Каплана – Маєра, після 9 місяців застосування целеккоксибу у дозі 400 мг 2 рази на добу (що було в 4 та 2 рази більше за дозу, рекомендовану для лікування остеоартриту та ревматоїдного артрити відповідно), ібупрофену у дозі 800 мг 3 рази на добу та диклофенаку у дозі 75 мг 2 рази на добу становила 4,5 %, 6,9 % та 4,7 % відповідно.

Слід уникати застосування целеккоксибу пацієнтам з тяжкою серцевою недостатністю, окрім випадків, коли очікується, що користь від лікування переважатиме ризик ускладнення серцевої недостатності. Якщо целеккоксиб застосовують пацієнтам з тяжкою серцевою недостатністю, слід здійснювати моніторинг ознак посилення серцевої недостатності у пацієнтів.

*Нефротоксичність.* Тривале застосування НПЗЗ призводило до медулярного некрозу нирок та інших ушкоджень нирок.

Також нефротоксичність спостерігалася у пацієнтів, у яких компенсувальну роль у підтриманні ниркової перфузії відіграють ниркові простагландини. У таких пацієнтів застосування НПЗЗ може спричинити залежне від дози зменшення продукування простагландинів та, як наслідок, зменшення ниркового кровотоку, що може спричинити виражену декомпенсацію функції нирок. До групи підвищеного ризику розвитку цих реакцій належать пацієнти, які мають порушення функції нирок, зневоднення, гіповолемію, серцеву недостатність, дисфункцію печінки, пацієнти, які приймають діуретики, інгібітори АПФ, блокатори рецепторів ангіотензину, а також пацієнти літнього віку. Припинення лікування НПЗЗ, як правило, супроводжується поверненням до стану, що спостерігався до початку лікування.

Інформація про контрольовані клінічні дослідження із застосуванням целеккоксибу пацієнтам з прогресуючим захворюванням нирок відсутня. Вплив целеккоксибу на нирки може прискорювати прогресування вже наявного порушення функції нирок у пацієнтів.

Перед початком лікування целеккоксибом слід відкоригувати зневоднення або гіповолемію, якщо вони наявні у пацієнта. У пацієнтів із порушенням функції нирок або печінки, серцевою недостатністю, зневодненням або гіповолемією під час застосування целеккоксибу слід здійснювати моніторинг функції нирок (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Слід уникати застосування целеккоксибу пацієнтам з прогресуючим захворюванням нирок, окрім випадків, коли очікується, що користь переважатиме ризик погіршення функції нирок. Якщо целеккоксиб 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 НПЗЗ, навіть у деяких пацієнтів без порушення функції нирок. У пацієнтів з нормальною функцією нирок ці ефекти були пов'язані з гіпоренімічно-гіпоальдостеронічним станом.

*Анафілактичні реакції.* Застосування целеккоксибу було пов'язане з розвитком анафілактичних реакцій у пацієнтів з гіперчутливістю до целеккоксибу або без неї, а також у пацієнтів з аспіриновою астмою. Ранселекс є сульфаніламідним препаратом, при цьому як НПЗЗ, так і сульфаніламідні препарати можуть спричинити 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 анафілактичної реакції необхідно звернутися для отримання невідкладної

медичної допомоги.

*Загострення бронхіальної астми, пов'язане з чутливістю до аспірину.* Частина пацієнтів з бронхіальною астмою може мати аспіринову астму, що може включати хронічний риносинусит, ускладнений носовими поліпами; тяжкий, потенційно летальний бронхоспазм; непереносимість аспірину та інших НПЗЗ. Оскільки перехресна реактивність між аспірином та іншими НПЗЗ була зареєстрована у таких чутливих до аспірину пацієнтів, застосування целекоксибу протипоказане пацієнтам з такою формою чутливості до аспірину (див. розділ «Протипоказання»). При застосуванні целекоксибу пацієнтам із бронхіальною астмою (без відомої чутливості до аспірину) слід здійснювати моніторинг на предмет зміни ознак та симптомів бронхіальної астми.

*Серйозні шкірні реакції.* Ранселекс може спричиняти розвиток серйозних побічних реакцій з боку шкіри, таких як мультиформна еритема, ексфоліативний дерматит, синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, медикаментозні висипи з симптомами еозинофілії та системними симптомами, а також гострий генералізований екзантематозний пустульоз. Ці серйозні реакції можуть розвиватися без попереджувальних симптомів та можуть бути летальними.

Пацієнтів необхідно повідомити про ознаки та симптоми серйозних шкірних реакцій та про необхідність припинення застосування целекоксибу при першій появі висипу на шкірі або будь-яких інших ознак гіперчутливості. Ранселекс протипоказаний для застосування пацієнтам з наявністю в анамнезі серйозних шкірних реакцій на НПЗЗ (див. розділ «Протипоказання»).

*Передчасне закриття артеріальної протоки плода.* Ранселекс може спричиняти передчасне закриття артеріальної протоки. Слід уникати застосування НПЗЗ, у тому числі целекоксибу, вагітним жінкам, починаючи з 30-го тижня вагітності (III триместр) (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

*Гематологічна токсичність.* У пацієнтів, які застосовують НПЗЗ, були зареєстровані випадки анемії. Це може бути зумовлено прихованою або значною втратою крові, затримкою рідини або ефектом на еритропоез, який ще повністю не описано. Якщо у пацієнта при застосуванні целекоксибу присутні будь-які ознаки або симптоми анемії, слід здійснювати моніторинг рівня гемоглобіну або показника гематокриту.

У контрольованих клінічних дослідженнях частота випадків анемії становила 0,6 % при застосуванні целекоксибу та 0,4 % при застосуванні плацебо. У пацієнтів, які проходять тривалий курс лікування целекоксибом, необхідно контролювати рівень гемоглобіну або гематокрит, якщо в них спостерігаються будь-які ознаки або симптоми анемії чи втрати крові.

НПЗЗ, у тому числі Ранселекс, підвищують ризик виникнення кровотеч. Такі супутні фактори, як порушення згортання крові або одночасне застосування варфарину, інших антикоагулянтів, протитромбоцитарних препаратів (наприклад, аспірину), інгібіторів зворотного захоплення серотоніну та інгібіторів зворотного захоплення серотоніну-норепінефрину, збільшують цей ризик. Слід спостерігати за такими пацієнтами на предмет появи ознак кровотечі (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

*Маскування запалення та підвищеної температури.* Фармакологічна активність целекоксибу, що полягає у зменшенні запалення та, можливо, у зниженні підвищеної температури, може

зменшити практичну цінність діагностичних ознак при виявленні інфекцій.

*Моніторинг результатів лабораторних аналізів.* Оскільки серйозні шлунково-кишкові кровотечі, гепатотоксичність та ушкодження нирок можуть виникнути без попереджувальних симптомів та ознак, слід розглянути можливість моніторингу стану пацієнтів, які застосовують НПЗЗ протягом тривалого періоду. Моніторинг передбачає періодичне проведення загального та біохімічного аналізів крові (див. розділ «Особливості застосування»).

У контрольованих клінічних дослідженнях підвищення рівня азоту сечовини крові виникало частіше у пацієнтів, які приймали целекоксиб, ніж у пацієнтів, які отримували плацебо. Це відхилення від норми результату лабораторного аналізу також спостерігали у пацієнтів, які протягом цих досліджень отримували препарати порівняння групи НПЗЗ. Клінічна значущість цього відхилення від норми не була встановлена.

*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 спостерігати за пацієнтами на предмет ознак і симптомів порушення згортання крові або кровотечі та інформувати пацієнтів і їхніх опікунів про необхідність якомога швидше повідомляти про симптоми.

*Фертильність.* Виходячи з того, що механізм дії НПЗЗ (целекоксибу у тому числі) опосередкований простагландінами, застосування цих препаратів може затримувати чи перешкоджати розриву фолікула яєчника, що може бути пов'язано з тимчасовим безпліддям у деяких жінок. Оpubліковані результати досліджень на тваринах показали, що застосування інгібіторів синтезу простагландинів може порушувати опосередкований простагландінами розрив фолікула, необхідний для овуляції. Невеликі дослідження у жінок, які застосовували НПЗЗ також продемонстрували оборотну затримку овуляції. Слід розглянути можливість відміни НПЗЗ у тому числі целекоксибу, для жінок, які мають труднощі з зачаттям або які проходять обстеження на предмет безпліддя.

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

Лікарський засіб містить менше ніж 23 мг/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Вагітність. Застосування НПЗЗ, у тому числі целекоксибу, протягом III триместру вагітності підвищує ризик передчасного закриття артеріальної протоки плода. Слід уникати застосування НПЗЗ, у тому числі целекоксибу, вагітним жінкам, починаючи з 30-го тижня вагітності.

Відповідних досліджень застосування препарату Ранселекс вагітним жінкам із належним контролем не проводили. На підставі даних, отриманих під час спостережливих досліджень, стосовно потенційних ембріофетальних ризиків застосування НПЗЗ жінкам протягом I або II триместрів вагітності, не можна було зробити остаточних висновків. У репродуктивних дослідженнях на тваринах спостерігали випадки ембріофетального летального наслідку та збільшення частоти розвитку діафрагмальної грижі у щурів, яким вводили целекоксиб щоденно

перорально протягом періоду органогенезу у дозах, що приблизно в 6 разів перевищували максимальну рекомендовану дозу для людини, яка становить 200 мг 2 рази на добу. Крім того, структурні порушення (наприклад, дефекти перегородки, зрощення ребер, зрощення сегмента груднини та деформації сегментів груднини) спостерігали у кролів, яким вводили целекоксиб перорально протягом періоду органогенезу у дозах, які приблизно в 2 рази перевищували максимальну рекомендовану дозу для людини. У дослідженнях на тваринах було показано, що простагландини відіграють важливу роль у регуляції проникності судин ендометрія, імплантації бластоцист та децидуалізації. У цих дослідженнях введення інгібіторів синтезу простагландинів, наприклад целекоксибу, призводило до підвищення частоти пре- та постімплантаційних втрат.

Усі вагітності супроводжуються фоновим ризиком уроджених дефектів, втрати плода або інших небажаних наслідків. У загальній популяції пацієнтів США, незалежно від впливу препарату, усі клінічно встановлені випадки вагітності характеризуються фоновією частотою 2-4 % значних уроджених дефектів та 15-20 % втрати плода під час вагітності. Розрахунковий фоновий ризик значних уроджених дефектів і викиднів для зазначеної популяції невідомий.

Перейми та пологи. Досліджень впливу целекоксибу на перейми або пологи не проводили. У дослідженнях на тваринах НПЗЗ, включаючи целекоксиб, інгібували синтез простагландинів, спричиняючи затримку пологів та підвищуючи частоту мертвонародження.

Дані, щодо людини. Наявні дані не дають можливості оцінити наявність чи відсутність ембріофетальної токсичності, пов'язаної із застосуванням целекоксибу.

Ефекти целекоксибу на перебіг переймів та пологів у вагітних жінок невідомі.

Годування груддю. Нечисленні дані трьох опублікованих звітів стосуються загалом 12 жінок, які годували груддю, та свідчать про низький рівень вмісту целекоксибу у грудному молоці. Розрахована середня добова доза для немовляти становила 10-40 мкг/кг/добу, що складало менше 1 % від терапевтичної дози для дворічної дитини у перерахунку на масу тіла. У звіті про двох немовлят віком 17 та 22 місяці, яких годували груддю, не повідомляли про жодні побічні реакції.

Застосувати целекоксиб жінкам, які годують груддю, слід з обережністю. Користь для здоров'я і розвитку дитини від грудного годування слід оцінювати порівняно з клінічною потребою матері у целекоксибі, а також з будь-якими потенційними побічними ефектами целекоксибу або впливом основного захворювання матері на немовля.

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

У випадку появи таких побічних реакцій як запаморочення, вертиго або сонливість при застосуванні Ранселексу слід уникати керування транспортними засобами та роботи з механізмами.

### **Спосіб застосування та дози.**

*Остеоартрит*

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

#### *Ревматоїдний артрит*

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

#### *Анкілозуючий спондиліт*

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

Максимальна рекомендована добова доза становить 400 мг для всіх показань.

Ранселекс, капсули, можна застосовувати незалежно від прийому їжі.

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

*Порушення функції печінки:* у пацієнтів з діагностованим помірним порушенням функції печінки та рівнем альбуміну в сироватці крові 25–35 г/л лікування слід розпочинати з половини рекомендованої дози. Досвід застосування таким пацієнтам обмежується застосуванням у пацієнтів з цирозом печінки.

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

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

#### **Діти.**

Не застосовують.

#### **Передозування.**

Симптоми гострого передозування НПЗЗ, як правило, обмежуються летаргією, сонливістю, нудотою, блюванням та болем в епігастральній ділянці живота і зазвичай є оборотними при застосуванні підтримувальної терапії. Були зареєстровані випадки шлунково-кишкової кровотечі. У рідкісних випадках були зареєстровані артеріальна



гіпертензія, гостра ниркова недостатність, пригнічення дихання та кома (див. розділ «Особливості застосування»).

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

*Лікування.* У випадку можливого передозування слід надати відповідну підтримуючу медичну допомогу, наприклад видалити вміст шлунка, провести клінічне обстеження і, якщо необхідно, призначити симптоматичне лікування. Малоімовірно, що діаліз буде ефективним методом виведення препарату через високий рівень зв'язування цецекоксибу з білками.

### ***Побічні реакції.***

Побічні реакції наведені за системами органів та за частотою розвитку.

Частота виникнення побічних реакцій: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), рідко ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), дуже рідко ( $< 1/10\ 000$ ), частота невідома (частоту виникнення цих реакцій достовірно визначити неможливо).

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

*З боку крові та лімфатичної системи:* нечасто – анемія, підвищення рівня креатинфосфокінази в крові; рідко – лейкопенія, тромбоцитопенія, носова кровотеча; дуже рідко – панцитопенія; частота невідома – агранулоцитоз, апластична анемія.

*З боку імунної системи:* часто – реакції гіперчутливості; дуже рідко – анафілактичний шок, анафілаксія.

*Метаболічні порушення:* нечасто – гіперкаліємія, гіперхолестеринемія, гіпокаліємія, підвищення рівня небілкового азоту, підвищення рівня лужної фосфатази; частота невідома – гіпоглікемія, гіпонатріємія.

*Психічні порушення:* часто – безсоння; нечасто – тривога, депресія, стомленість, анорексія, підвищений апетит, сонливість; рідко – сплутаність свідомості, галюцинації.

*З боку нервової системи:* часто – запаморочення, головний біль, нечасто – парестезія, сонливість, церебральний інфаркт, мігрень, вертиго; рідко – атаксія, зміна смакових відчуттів; дуже рідко – внутрішньочерепний крововилив (включаючи випадки з летальним наслідком), погіршення стану при епілепсії, асептичний менінгіт, аносмія.

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

*З боку органів слуху:* нечасто – дзвін у вухах, гіпоакузія, глухота.

*З боку серцево-судинної системи:* дуже часто – артеріальна гіпертензія, включаючи погіршення артеріальної гіпертензії; часто – інфаркт міокарда; нечасто – непритомність, застійна серцева недостатність, відчуття серцебиття, тахікардія; рідко –

аритмія, фібриляція шлуночків, тромбоемболія легеневої артерії, припливи, гостре порушення мозкового кровообігу, периферична гангрена, тромбофлебіт; дуже рідко – васкуліт.

*З боку дихальної системи:* часто – риніт, диспное; нечасто – бронхіт, бронхоспазм, посилення бронхоспазму, кашель, задишка, фарингіт, ларингіт; рідко – пневмонія.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* часто – нудота, біль у животі, діарея, диспепсія, метеоризм, блювання, дисфагія; нечасто – запор, дивертикуліт, відрижка, стоматит, сухість у роті, гастроезофагеальний рефлюкс, гастрит та інші запальні захворювання травного тракту, включаючи погіршення їх перебігу, геморої, хіатальна грижа, тенезми; рідко – шлунково-кишкова кровотеча, виразка дванадцятипалої кишки, шлунка, стравоходу, тонкої та товстої кишки, перфорація кишечника, запалення стравоходу, перфорація стравоходу, мелена, панкреатит, коліт, кишкова непрохідність;

*З боку гепатобіліарної системи:* нечасто – порушення функції печінки, підвищення рівнів печінкових ферментів, включаючи підвищення рівня аспартатамінотрансферази (АСТ) та аланінамінотрансферази (АЛТ); рідко – гепатит, холелітіаз; дуже рідко – печінкова недостатність (у деяких випадках з летальним наслідком або з необхідністю трансплантації печінки), фульмінантний гепатит (у деяких випадках з летальним наслідком), некроз печінки, холестаза, холестатичний гепатит, жовтяниця.

*З боку шкіри:* часто – висипання, свербіж (включаючи генералізований свербіж); нечасто – кропив'янка, екхімоз, підвищена пігментованість, сухість шкіри; рідко – ангіоневротичний набряк, алопеція, фоточутливість; дуже рідко – бульозні висипи, макуло-папульозні висипи, ексфоліативний дерматит, мультиформна еритема, синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, висипання, що супроводжується еозинофілією та системними проявами (DRESS-синдром), гострий генералізований екзантематозний пустульоз.

*З боку кістково-м'язової системи:* часто – артралгія, нечасто – судоми ніг, артроз, міалгія, синовіт, тенденіт; дуже рідко – міозит.

*З боку сечовивідної системи:* нечасто – підвищення рівня креатиніну, підвищення рівня азоту сечовини крові, альбумінурія, цистит, дизурія, гематурія, часте сечовипускання, сечокам'яна хвороба; рідко – гостра ниркова недостатність, гіпонатріємія; дуже рідко – тубуло-інтерстиціальний нефрит, нефротичний синдром, гломерулонефрит з мінімальними змінами.

*З боку репродуктивної системи та молочних залоз:* рідко – порушення менструального циклу, зниження фертильності жінки.

*Загальні порушення:* часто – грипоподібні симптоми, периферичний набряк/ затримка рідини, травми; нечасто – біль у грудях, набряк обличчя, сепсис, раптова смерть.

Крім того, в ході досліджень повідомлялося про побічні реакції у пацієнтів, які отримували целекоксиб у дозі 400 мг на добу. *Часто:* стенокардія, синдром подразненого кишечника, нефролітіаз, підвищення рівня креатиніну в крові, доброякісна гіперплазія простати, збільшення маси тіла. *Нечасто:* ішемічний інсульт, інфекції, спричинені *Helicobacter*, оперізувальний лишай, бешіха, бронхопневмонія, лабіринтит, інфекція ясен, ліпома, плаваюче помутніння склистого тіла, кон'юнктивальні геморагії, тромбоз глибоких вен, дисфонія,

гемороїдальна кровотеча, часта дефекація, виразки ротової порожнини, алергічний дерматит, гангліоніт, ніктурія, вагінальна кровотеча, кіста яєчника, болючість молочних залоз, перелом нижньої кінцівки, підвищення рівня натрію в крові.

**Термін придатності.** 2 роки.

**Умови зберігання.**

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

**Упаковка.**

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

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

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

Сан Фармасьютикал Індастріз Лімітед.

Sun Pharmaceutical Industries Limited.

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

Індастріал Ареа 3, Девас - 455001, Індія.

Industrial Area 3, Dewas, 455001, India.