ІнструкціЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ДЕНОКСИБ

(DENOXIB)

Склад:

діюча речовина: целекоксиб;

1 капсула містить 100 мг або 200 мг целекоксибу;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; натрію кроскармелоза; повідон (К-30); натрію лаурилсульфат; магнію стеарат; титану діоксид (Е 171); желатин.

Лікарська форма. Капсули.

Основні фізико-хімічні властивості:

для капсул по 100 мг: білі непрозорі тверді желатинові капсули розміру «3» з гравіюванням «М» на кришечці та «12» на корпусі капсули, заповнені білим або майже білим гранульованим порошком;

для капсул по 200 мг: білі непрозорі тверді желатинові капсули розміру «1» з гравіюванням «М» на кришечці та «13» на корпусі капсули, заповнені білим або майже білим гранульованим порошком.

Фармакотерапевтична група. Протизапальні та антиревматичні засоби. Коксиби.

Код АТХ М01А Н01.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка

Механізм дії. Целекоксиб має знеболювальні, протизапальні та жарознижувальні властивості. Вважається, що його механізм дії пов’язаний з інгібуванням синтезу простагландинів, переважно шляхом інгібування циклооксигенази-2 (ЦОГ-2). Целекоксиб є потужним інгібітором синтезу простагландинів *in vitro*. Концентрації целекоксибу, які були досягнуті під час терапії, спричиняли ефекти *in vivo*.

Простагландини підвищують чутливість аферентних нервів та посилюють дію

брадикініну, стимулюючи біль, у моделях на тваринах. Простагландини є медіаторами запалення. Оскільки целекоксиб є інгібітором синтезу простагландинів, механізм його дії може бути зумовлений зниженням рівня простагландинів у периферичних тканинах.

Фармакодинамічні властивості

Тромбоцити. За даними клінічних досліджень з участю здорових добровольців, застосування целекоксибу у разових дозах до 800 мг та багаторазових дозах до 600 мг 2 рази на добу протягом періоду до 7 днів (що перевищує рекомендовані терапевтичні дози) не впливало на зменшення агрегації тромбоцитів або подовження часу згортання крові. Через відсутність впливу на тромбоцити целекоксиб не можна застосовувати як замінник ацетилсаліцилової кислоти для профілактики захворювань серцево-судинної системи. Невідомо, чи впливає целекоксиб на тромбоцити щодо підвищення ризику розвитку серйозних серцево-судинних тромботичних побічних реакцій.

Затримка рідини. Пригнічення синтезу простагландину Е2 (ПГЕ2) 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 ПГЕ2 пригнічує реабсорбцію води у збірних трубочках, перешкоджаючи дії антидіуретичного гормону.

Фармакокінетика

Показники впливу целекоксибу збільшуються приблизно пропорційно до дози після застосування 200 мг препарату 2 рази на добу; при вищих дозах спостерігається менш пропорційне збільшення показників. Препарат характеризується широким розподілом та високим рівнем зв'язування з білками крові. Целекоксиб метаболізується головним чином CYP2C9 з періодом напіввиведення приблизно 11 годин.

Абсорбція. Пікові рівні целекоксибу у плазмі крові досягаються приблизно через 3 години після перорального застосування. При застосуванні препарату натще у дозі до 200 мг 2 рази на добу як максимальна концентрація препарату у плазмі крові (C_{max}), так і площа під фармакокінетичною кривою (AUC) приблизно пропорційні до дози; при вищих дозах значення C_{max} та AUC збільшуються сублінійно. Дослідження абсолютної біодоступності препарату не проводили. При багаторазовому застосуванні рівноважний стан досягається на 5-й день або раніше. Фармакокінетичні параметри целекоксибу у групі здорових добровольців наведено у таблиці 1.

Таблиця 1

Кінетика розподілу разової дози (200 мг) целекоксибу у здорових добровольців[1]

Середні (коефіцієнт варіації, %) 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)
[1] - добровольці після застосування препарату натще (n=36, 19-52 роки)				

Vss/F – об'єм розподілу в рівноважному стані.

CL/F – плазмовий кліренс.

Вплив вживання їжі. При застосуванні целекоксибу під час вживання їжі з високим вмістом жирів C_{max} спостерігалась із затримкою приблизно на 1–2 години з підвищенням AUC від 10 % до 20 %. При застосуванні препарату натще у дозах понад 200 мг спостерігається сублінійне збільшення значень C_{max} та AUC, що пов'язують з низькою розчинністю препарату у водному середовищі.

Одночасне застосування целекоксибу з антацидами, що містять алюміній та магній, призводило до зниження концентрацій целекоксибу у плазмі крові зі зниженням показника C_{max} на 37 % та AUC на 10 %. Деноксиб у дозах до 200 мг 2 рази на добу можна приймати незалежно від вживання їжі. Для покращення всмоктування слід застосовувати вищі дози (400 мг 2 рази на добу) разом із їжею.

У здорових дорослих добровольців загальний вплив при системному застосуванні (AUC) целекоксибу не відрізнявся при проковтуванні капсули та при розведенні її вмісту в яблучному пюре. Після прийому вмісту капсули з яблучним пюре не спостерігали жодних значущих змін показників C_{max}, T_{max} або $t_{1/2}$ (період напіввиведення) (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Розподіл. У здорових добровольців при застосуванні в клінічному діапазоні доз целекоксиб майже повністю зв'язується з білками крові (приблизно на 97 %). Дослідження *in vitro* доводять, що целекоксиб зв'язується головним чином з альбуміном та меншою мірою – з α_1-кислотним глікопротеїном. Видимий об'єм розподілу у стані рівноваги становить приблизно 400 л, що вказує на широкий розподіл препарату в тканинах. Целекоксиб не демонструє переважного зв'язування з еритроцитами.

Метаболізм. Метаболізм целекоксибу головним чином здійснюється за допомогою CYP2C9. У плазмі крові людини було виявлено 3 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 головним чином шляхом печінкового метаболізму та лише невелика кількість (менше 3 %) незміненого препарату виводиться із сечею та калом. Після перорального застосування одноразової дози препарату, міченого радіоізотопом, приблизно 57 % дози виводилося з калом і 27 % – із сечею. Основним метаболітом у сечі та калі була карбонова кислота (73 % дози), при цьому в сечі також виявлялася невелика кількість глюкуроніду. Вважається, що низька розчинність препарату подовжує процес абсорбції, що робить $t_{1/2}$ більш варіабельним. Ефективний $t_{1/2}$ становить приблизно 11 годин за умов застосування натще. Кліренс плазми крові становить приблизно 500 мл/хв.

Окремі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку. У пацієнтів літнього віку (від 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 пацієнтам літнього віку не потрібно. Однак у пацієнтів з масою тіла менше 50 кг лікування слід розпочинати з найменшої рекомендованої дози (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Діти. За даними досліджень у 152 пацієнтів з ювенільним ревматоїдним артритом віком від 2 до 17 років та масою тіла ≥ 10 кг з ураженням одного чи багатьох суглобів або із системними проявами ювенільного ревматоїдного артриту оцінювалась фармакокінетика рівноважного

стану після застосування целекоксибу в експериментальній формі суспензії для перорального застосування. Фармакокінетичний популяційний аналіз показав, що кліренс (нескоригований за масою тіла) при пероральному застосуванні целекоксибу зростає менш ніж пропорційно до збільшення маси тіла, причому прогнозувалося, що у пацієнтів з масою тіла 10 та 25 кг кліренс буде меншим на 40 % та 24 % відповідно порівняно з дорослими пацієнтами з ревматоїдним артритом з масою тіла 70 кг.

Застосування капсул целекоксибу по 50 мг 2 рази на добу пацієнтам із ювенільним ревматоїдним артритом з масою тіла ≥ 12 та ≤ 25 кг та капсул по 100 мг пацієнтам із ювенільним ревматоїдним артритом з масою тіла > 25 кг має забезпечити подібну концентрацію целекоксибу у плазмі крові до тієї, що спостерігалася під час клінічного дослідження, в якому було продемонстровано не меншу ефективність целекоксибу, порівняно з напроксеном, у дозі 7,5 мг/кг 2 рази на добу (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Досліджень застосування целекоксибу пацієнтам із ювенільним ревматоїдним артритом віком до 2 років або масою тіла менше 10 кг не проводили. Також не проводили дослідження тривалістю більше 24 тижнів.

Расова приналежність. Враховуючи результати мета-аналізу фармакокінетичних досліджень, було зроблено припущення, що значення AUC целекоксибу у представників негроїдної раси на 40 % вище, ніж у представників європеоїдної раси. Пояснення та клінічна значущість цих результатів невідомі.

Порушення функції печінки. Фармакокінетичне дослідження у пацієнтів з легкими (клас А за класифікацією Чайлда−П'ю) та помірними (клас В за класифікацією Чайлда−П'ю) порушеннями функції печінки показало, що AUC целекоксибу в рівноважному стані підвищується приблизно на 40 % та 180 % відповідно порівняно зі здоровими добровольцями групи контролю. Тому рекомендовану добову дозу Деноксибу у капсулах слід зменшити приблизно на 50 % при застосуванні пацієнтам із порушеннями функції печінки помірного ступеня тяжкості (клас В за класифікацією Чайлда−П'ю).

Порушення функції нирок. Згідно з результатами перехресних досліджень, AUC целекоксибу у пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю (швидкість клубочкової фільтрації 35-60 мл/хв) була приблизно на 40 % менша, ніж у пацієнтів з нормальною функцією нирок. Значущого зв'язку між швидкістю клубочкової фільтрації та кліренсом целекоксибу виявлено не було.

Дослідження взаємодії лікарських засобів

Дослідження *in vitro* свідчать, що целекоксиб не є інгібітором цитохрому Р450 2С9, 2С19 або 3А4. Дослідження *in vivo* показали, що:

Аспірин. При застосуванні НПЗП з аспірином ступінь їх зв'язування з білками крові знижувався, хоча кліренс незв'язаної форми НПЗП не змінювався. Клінічна значущість цієї взаємодії невідома. Щодо клінічно значущих взаємодій НПЗП з аспірином див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

Препарати літію. У дослідженні, яке проводили з участю здорових добровольців, середні рівноважні рівні літію у плазмі крові підвищувалися приблизно на 17 % у пацієнтів, які застосовували 450 мг препарату літію 2 рази на добу в комбінації з целекоксибом у дозі 200 мг 2 рази на добу, порівняно з тими, хто застосовував тільки препарат літію (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Флуконазол. Одночасне застосування флуконазолу у дозі 200 мг 1 раз на добу призводило до двократного підвищення концентрації целекоксибу у плазмі крові. Таке підвищення є наслідком інгібування флуконазолом метаболізму целекоксибу, яке здійснюється ізоферментом Р450 2С9 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Інші лікарські засоби. Були проведені дослідження *in vivo* щодо впливу целекоксибу на фармакокінетику та/або фармакодинаміку глібуриду, кетоконазолу, метотрексату (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), фенітоїну та толбутаміду, але клінічно значущих взаємодій виявлено не було.

Фармакогеноміка. В окремих пацієнтів з генетичним поліморфізмом (гомозиготністю за CYP2C9*2 та поліморфізмом CYP2C9*3) спостерігається зниження активності CYP2C9, що призводить до зниження ферментативної активності. Обмежені дані, опубліковані у чотирьох звітах, які включали загалом 8 пацієнтів, гомозиготних за CYP2C9*3/*3, показали, що у цих пацієнтів системні рівні целекоксибу були в 3–7 разів вищими порівняно з пацієнтами з генотипами CYP2C9*1/*1 та *I/*3. Фармакокінетика целекоксибу у пацієнтів з іншими поліморфізмами CYP2C9, такими як *2, *5, *6, *9 та*11, не оцінювалася. За розрахунками, частота гомозиготного генотипу *3/*3 становить від 0,3 % до 1,0 % для різних етнічних груп (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

У ході подвійно сліпого рандомізованого контрольованого дослідження (PRECISION; NCT00346216) комплексної безпеки для серцево-судинної системи у пацієнтів із остеоартритом (ОА) та ревматоїдним артритом (РА) із серцево-судинними захворюваннями або високим ризиком їх розвитку порівнювався целекоксиб із напроксеном та ібупрофеном. Пацієнти були рандомізовані для отримання початкової дози 100 мг целекоксибу двічі на добу, 600 мг ібупрофену тричі на добу або 375 мг напроксену двічі на добу з можливістю збільшення дози за необхідності для лікування болю.

Для оцінювання не меншої ефективності (80 %) експертами робочої групи дослідників антитромбоцитарних препаратів (Antiplatelet Trialists' Collaboration, APTC) була визначена первинна комбінована кінцева точка, що включала в себе летальний наслідок через серцево-судинні захворювання (включаючи смерть від крововиливів), нелетальний інфаркт міокарда та нелетальний інсульт. Усім пацієнтам було призначено у відкритому режимі езомепразол (20–40 мг) як гастропротектор. Рандомізація в групи лікування була стратифікована за початковим рівнем застосуванням низьких доз аспірину.

Додатково проводилося 4-місячне дослідження *(*PRECISION-ABPM*)* для оцінювання впливу трьох вищезазначених препаратів на артеріальний тиск, вимірюваний під час амбулаторного моніторингу.

Целекоксиб у дозі 100 мг двічі на добу порівняно з напроксеном або ібупрофеном у відповідних дозах відповідав попередньо визначеним критеріям не меншої ефективності ($p < 0,001$ для не меншої ефективності в обох порівняннях) для вищезазначеної комбінованої кінцевої точки, визначеної APTC.

При аналізі популяції пацієнтів з призначеним лікуванням протягом 30 місяців летальність з усіх причин становила 1,6 % у групі целекоксибу, 1,8 % у групі ібупрофену та 2,0 % у групі напроксену.

Оскільки збільшення дози целекоксибу до 200 мг двічі на добу відбулося у порівняно невеликої частки від загальної кількості пацієнтів, що приймали целекоксиб (5,8 %), результати дослідження PRECISION не є прийнятними для визначення відносної безпеки для серцево-

судинної системи застосування целекоксибу в дозі 200 мг двічі на добу порівняно з ібупрофеном і напроксеном у відповідних дозах.

У додатковому дослідженні PRECISION-ABPM з участю 444 пацієнтів станом на четвертий місяць застосування целекоксибу в дозі 100 мг двічі на добу знижувало середньодобове значення систолічного артеріального тиску на 0,3 мм рт. ст., тоді як застосування ібупрофену та напроксену у відповідних дозах підвищувало середньодобове значення систолічного артеріального тиску на 3,7 і 1,6 мм рт. ст. відповідно. Ці зміни продемонстрували статистично та клінічно значущу різницю в 3,9 мм рт. ст. (p 0,0009) між целекоксибом та ібупрофеном і статистично незначущу різницю в 1,8 (p = 0,119) мм рт. ст. між целекоксибом і напроксеном.

Клінічні характеристики

Показання

Для симптоматичного лікування остеоартриту, ревматоїдного артриту та анкілозивного спондиліту (див. розділ «Особливості застосування»).

Для лікування гострого болю у дорослих пацієнтів (див. розділ «Особливості застосування»).

Для лікування первинної дисменореї (див. розділ «Особливості застосування»).

Протипоказання

Деноксиб протипоказаний пацієнтам:

- з відомою гіперчутливістю (наприклад, анафілактичні реакції та серйозні шкірні реакції) до целекоксибу або до будь-яких компонентів лікарського засобу (див. розділ «Особливості застосування»);

- з наявністю в анамнезі бронхіальної астми, випадків кропив'янки або інших реакцій алергічного типу після застосування ацетилсаліцилової кислоти або інших НПЗП. У таких пацієнтів були зареєстровані тяжкі, інколи летальні анафілактичні реакції на НПЗП (див. розділ «Особливості застосування»);

- після проведення хірургічної операції з аортокоронарного шунтування (див. розділ «Особливості застосування»);

- в яких були зареєстровані реакції алергічного типу до сульфаніламідних препаратів;

- з установленою ішемічною хворобою серця, захворюваннями периферичних артерій та/або цереброваскулярною хворобою;

- з активною пептичною виразкою або шлунково-кишковою кровотечею;

- з розрахунковим кліренсом креатиніну < 30 мл/хв;

- із застійною серцевою недостатністю (клас II–IV за класифікацією NYHA);

- із тяжким порушенням функції печінки (альбумін у сироватці крові < 25 г/л або показник за

шкалою Чайлда — П’ю ≥ 10).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Лікарські засоби, що 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 типу «випадок-контроль» та когортні епідеміологічні 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 Деноксиб та антикоагулянти (наприклад, варфарин), антитромбоцитарні препарати (наприклад, ацетилсаліцилову кислоту), селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) та інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норепінефрину (ІЗЗСН), на предмет виникнення кровотечі (див. розділ «Особливості застосування»).

Ацетилсаліцилова кислота. Контрольовані клінічні дослідження показали, що одночасне застосування НПЗП та ацетилсаліцилової кислоти у дозі, яка виявляє знеболювальний ефект, не зумовлює жодного більшого терапевтичного ефекту, ніж застосування НПЗП окремо. У клінічному дослідженні одночасне застосування НПЗП й ацетилсаліцилової кислоти супроводжувалося значним підвищенням частоти побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту порівняно із застосуванням НПЗП окремо (див. розділ «Особливості застосування»).

За даними двох досліджень з участю здорових добровольців та пацієнтів з остеоартритом і хронічними захворюваннями серця відповідно виявлено, що целекоксиб (у дозі 200–400 мг/добу) не впливає на кардіопротекторну антитромбоцитарну дію ацетилсаліцилової кислоти (у дозі 100–325 мг).

Зазвичай не рекомендується одночасно застосовувати Деноксиб та ацетилсаліцилову кислоту у знеболювальних дозах через підвищений ризик виникнення кровотечі (див. розділ «Особливості застосування»). Деноксиб не можна застосовувати замість ацетилсаліцилової кислоти у низькій дозі для профілактики захворювань серцево-судинної системи.

Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), блокатори рецепторів ангіотензину та β-адреноблокатори. НПЗП можуть зменшувати гіпотензивний ефект інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину або β-адреноблокаторів (у тому числі пропранололу).

Одночасне застосування НПЗП з інгібіторами АПФ або блокаторами рецепторів ангіотензину пацієнтам літнього віку, пацієнтам зі зневодненням (у тому числі внаслідок терапії діуретиками), а також пацієнтам із порушеннями роботи нирок може призвести до порушення функції нирок, у тому числі до гострої ниркової недостатності. Ці ефекти зазвичай є оборотними.

При одночасному застосуванні Деноксибу 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 Деноксибу та інгібіторів АПФ або блокаторів рецепторів ангіотензину пацієнтам літнього віку та особам зі зневодненням або порушеннями функції нирок слід здійснювати моніторинг пацієнтів на предмет виникнення ознак порушення функції нирок (див. розділ «Особливості застосування»).

Під час одночасного застосування цих лікарських засобів пацієнтам слід вживати належну кількість рідини. На початку одночасного застосування цих препаратів та періодично після цього слід проводити оцінку функції нирок.

Діуретики. Клінічні дослідження, а також спостереження, проведені після виходу препарату на ринок, показали, що у деяких пацієнтів НПЗП можуть знижувати натрійуретичну дію петльових діуретиків (наприклад, фуросеміду) та діуретиків групи тіазидів. Цей ефект пояснюється інгібуванням НПЗП синтезу простагландинів у нирках.

При одночасному застосуванні Деноксибу з діуретиками слід спостерігати за пацієнтами щодо появи ознак порушення функції нирок, додатково переконуючись в ефективності діуретика, включаючи антигіпертензивну дію (див. розділ «Особливості застосування»).

Дигоксин. Повідомлялося, що одночасне застосування целекоксибу з дигоксином призводить до підвищення концентрації дигоксину в сироватці крові та подовження періоду його напіввиведення.

Під час одночасного застосування Деноксибу з дигоксином слід здійснювати моніторинг рівня дигоксину в сироватці крові.

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

При одночасному застосуванні Деноксибу із препаратами літію слід здійснювати моніторинг ознак токсичної дії літію на пацієнтів.

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 Деноксибу з метотрексатом слід здійснювати моніторинг пацієнтів на предмет токсичності метотрексату.

Циклоспорин. Одночасне застосування Деноксибу з циклоспорином може підвищувати рівень нефротоксичності останнього.

Протягом одночасного застосування Деноксибу з циклоспорином слід здійснювати моніторинг пацієнтів щодо ознак порушення функції нирок.

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.

Пеметрексед. Одночасне застосування Деноксибу та пеметрекседу може підвищувати ризик пов'язаної із застосуванням пеметрекседу мієлосупресії та токсичної дії на нирки та шлунково-кишковий тракт (див. інструкцію для медичного застосування пеметрекседу).

При одночасному застосуванні Деноксибу 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 та 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.

Інгібітори або індуктори CYP2C9. Метаболізм целекоксибу опосередковується переважно ізоферментом цитохрому Р450 CYP2C9 у печінці. Одночасне застосування целекоксибу з лікарськими засобами, які є відомими інгібіторами 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. Результати досліджень *in vitro* свідчать, що целекоксиб, хоч і не є субстратом, є інгібітором CYP2D6. Отже, потенційно можлива взаємодія лікарських засобів *in vivo* з лікарськими засобами, що метаболізуються CYP2D6 (наприклад, атомоксетин), а також целекоксиб може підвищувати рівень впливу та токсичність цих лікарських засобів.

Перед призначенням целекоксибу слід оцінити анамнез кожного пацієнта. При застосуванні целекоксибу в комбінації зі субстратами цитохрому CYP2D6 обґрунтованою є корекція дози цього препарату (див. розділ «Фармакокінетика»).

Кортикостероїди. Одночасне застосування кортикостероїдів із целекоксибом може підвищувати ризик виникнення виразок у шлунково-кишковому тракті або кровотечі.

Слід здійснювати моніторинг пацієнтів, які одночасно застосовують Деноксиб та кортикостероїди, щодо появи ознак кровотечі (див. розділ «Особливості застосування»).

Особливості застосування

Серцево-судинні тромботичні явища. За даними клінічних досліджень декількох селективних та неселективних інгібіторів ЦОГ-2 групи НПЗП тривалістю до 3 років, виявлено підвищений ризик виникнення серйозних побічних тромботичних реакцій, у тому числі інфаркту міокарда та інсульту, які можуть бути летальними. Виходячи з наявних даних, неясно, чи ризик розвитку тромботичних серцево-судинних ускладнень є подібним 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 ризику. Однак пацієнти з відомим серцево-судинним захворюванням або факторами ризику серцево-судинних захворювань мали ще вищу абсолютну частоту серйозних тромботичних серцево-судинних ускладнень через підвищену частоту цих факторів та захворювань на початковому рівні. 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.

За даними клінічного дослідження APC (профілактика аденоми шляхом застосування целекоксибу), спостерігалося підвищення ризику приблизно у 3 рази для комбінованої кінцевої точки (летального наслідку через серцево-судинні захворювання, інфаркту міокарда або інсульту) у групах лікування целекоксибом у дозі 400 мг 2 рази на добу та целекоксибом у дозі 200 мг 2 рази 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.

Було проведено рандомізоване контрольоване клінічне дослідження «Проспективне рандомізоване оцінювання комплексної безпеки целекоксибу порівняно з ібупрофеном або напроксеном (PRECISION)» 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*»).

Для мінімізації потенційного ризику побічних реакцій з боку серцево-судинної системи у пацієнтів, які застосовують НПЗП, слід застосовувати 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 вжити у разі їх виникнення.

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

За даними дослідження CLASS, сумарні показники Каплана − Майєра через 9 місяців при периферичному набряку у пацієнтів, які отримували целекоксиб у дозі 400 мг 2 рази на добу (у 4 та 2 рази більше за рекомендовані дози при ОА та РА відповідно), ібупрофен у

дозі 800 мг 3 рази на добу та диклофенак у дозі 75 мг 2 рази на добу становили 4,5 %, 6,9 % та 4,7 % відповідно. При цьому 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. За даними двох великих контрольованих клінічних досліджень застосування селективного до ЦОГ-2 НПЗП для контролювання болю у перші 10–14 днів після аортокоронарного шунтування було виявлено підвищену частоту випадків інфаркту міокарда та інсульту. Застосування НПЗП при аортокоронарному шунтуванні протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Пацієнти після інфаркту міокарда. У процесі спостережних досліджень, проведених Данським національним реєстром, було продемонстровано, що пацієнти, які застосовують 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.

Шлунково-кишкова кровотеча, виникнення виразок та перфорації. НПЗП, у тому числі целекоксиб, спричиняють серйозні побічні реакції з боку шлунково-кишкового тракту, включаючи запалення, кровотечу, утворення виразки, перфорацію стравоходу, шлунка, тонкого і товстого кишечнику, які можуть бути летальними. Ці серйозні побічні реакції можуть виникнути у будь-який час із попередніми симптомами у пацієнтів, які застосовували целекоксиб, або без них. Тільки в одного з 5 пацієнтів розвиток серйозних побічних реакцій у верхньому відділі шлунково-кишкового тракту під час лікування НПЗП супроводжується клінічними проявами. Приблизно у 1 % пацієнтів, які застосовували препарат протягом 3–6 місяців, і приблизно у 2–4 % пацієнтів, які застосовували препарат протягом одного року, спостерігали виразки верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, тяжкі кровотечі або перфорації, зумовлені застосуванням НПЗП. Проте навіть короткочасна терапія НПЗП 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 НПЗП, мали більш ніж у 10 разів вищий ризик виникнення шлунково-кишкової кровотечі порівняно з пацієнтами, які не мали цих факторів ризику. Інші фактори, що підвищують ризик виникнення шлунково-кишкових кровотеч у пацієнтів, які застосовують НПЗП, включають довшу тривалість лікування НПЗП, одночасний пероральний прийом кортикостероїдів, ацетилсаліцилової кислоти, антикоагулянтів або СІЗЗС, тютюнопаління, вживання алкоголю, літній вік та поганий загальний стан здоров’я. Більшість повідомлень про побічні реакції з летальним наслідком з боку шлунково-кишкового тракту, що надходили у післяреєстраційний період, були зареєстровані у пацієнтів літнього віку або в ослаблених пацієнтів. Крім того, пацієнти з прогресуючим захворюванням печінки та/або коагулопатією схильні до підвищеного ризику розвитку шлунково-кишкової кровотечі.

У процесі дослідження 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 НПЗП:

- застосовувати найнижчу ефективну дозу препарату протягом найкоротшого можливого періоду;

- уникати застосування більш ніж одного НПЗП 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 НПЗП;

- постійно спостерігати щодо ознак та симптомів утворення виразки шлунково-кишкового тракту та/або кровотечі під час терапії НПЗП;

- у разі підозри на серйозну побічну реакцію з боку шлунково-кишкового тракту слід негайно розпочати обстеження і лікування та припинити застосування Деноксибу до того моменту, поки серйозна побічна реакція з боку шлунково-кишкового тракту не буде виключена;

- при одночасному застосуванні низьких доз ацетилсаліцилової кислоти для профілактики серцево-судинних ускладнень слід здійснювати більш ретельний моніторинг пацієнтів щодо ознак шлунково-кишкової кровотечі (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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

До 15 % пацієнтів, які приймають НПЗП, можуть мати граничне підвищення рівня одного або кількох печінкових ферментів, а значне підвищення рівня АЛТ або АСТ (приблизно у 3 або більше разів відносно верхньої межі норми) спостерігалося приблизно в 1 % пацієнтів, які приймали НПЗП. 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), застосування Деноксибу слід негайно припинити та провести клінічне обстеження пацієнта.

Артеріальна гіпертензія. Застосування НПЗП, у тому числі целекоксибу, може призвести до розвитку артеріальної гіпертензії або погіршання вже існуючої 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 НПЗП (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Слід здійснювати моніторинг артеріального тиску на початку застосування препарату та впродовж курсу терапії.

Серцева недостатність та набряк. Результати спільного метааналізу Групи сумісного аналізу антитромбоцитарної терапії (Trialists' Collaboration) результатів рандомізованих контрольованих досліджень коксибу та традиційних НПЗП продемонстрували 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 НПЗП, порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо. У дослідженні Данського національного реєстру у пацієнтів із серцевою недостатністю застосування НПЗП підвищувало ризик інфаркту міокарда, госпіталізації у зв'язку з серцевою недостатністю та летального наслідку.

Крім того, у деяких пацієнтів, які застосовували НПЗП, спостерігали затримку рідини та набряк. Застосування целекоксибу 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»).

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

Також нефротоксичність спостерігалася у пацієнтів, у яких компенсуючу роль у підтриманні ниркової перфузії відігравали ниркові простагландини. У таких пацієнтів застосування НПЗП може спричиняти залежне від дози зменшення продукування простагландинів, та, як наслідок, зменшення ниркового кровотоку, що може спричиняти 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 НПЗП зазвичай супроводжується поверненням до стану, що спостерігався до початку лікування.

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

Перед початком лікування Деноксибом слід відкоригувати зневоднення або гіповолемію, якщо вони наявні у пацієнта. У пацієнтів із порушеннями функції нирок або печінки, серцевою недостатністю, зневодненням або гіповолемією під час застосування Деноксибу слід здійснювати моніторинг функції нирок (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Слід уникати застосування Деноксибу пацієнтам із прогресуючим захворюванням нирок, окрім випадків, коли очікується, що користь переважатиме ризик порушення функції нирок. Якщо Деноксиб застосовувати пацієнтам із прогресуючим захворюванням нирок, слід здійснювати моніторинг стану пацієнтів на предмет появи ознак порушення 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.

Анафілактичні реакції. Застосування целекоксибу було пов'язане з розвитком анафілактичних реакцій у пацієнтів з відомою гіперчутливістю до целекоксибу або без неї, а також у пацієнтів з аспіриновою астмою. Деноксиб 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 анафілактичної реакції необхідно звернутися для отримання невідкладної медичної допомоги.

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

Серйозні шкірні реакції. Деноксиб може спричиняти розвиток серйозних побічних реакцій з боку шкіри, таких як мультиформна еритема, ексфоліативний дерматит, синдром Стівенса−Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, медикаментозні висипання із 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 Деноксибу при першій появі висипання на шкірі або будь-яких інших ознак гіперчутливості. Деноксиб протипоказаний для застосування пацієнтам з наявністю в анамнезі серйозних шкірних реакцій на НПЗП (див. розділ «Протипоказання»).

Реакція на лікарський засіб з еозинофілією та системними симптомами (DRESS-синдром).

Повідомлялося про реакцію на лікарський засіб з еозинофілією та системними симптомами (DRESS-синдром) у пацієнтів, які застосовували НПЗП, такі як Деноксиб. Деякі з цих випадків мали летальний наслідок або становили загрозу для життя. DRESS-синдром зазвичай, хоча і не винятково, проявляється підвищенням температури, висипом, лімфаденопатією та/або набряком обличчя. Інші клінічні прояви можуть включати гепатит, нефрит, гематологічні відхилення, міокардит або міозит. Іноді симптоми DRESS-синдрому можуть бути подібними до гострої вірусної інфекції. Часто присутня еозинофілія. Оскільки цей синдром має різні прояви, можуть бути уражені й інші системи органів. Важливо зазначити, що можливі ранні прояви гіперчутливості, такі як підвищення температури або лімфаденопатія, навіть без видимого висипу. Якщо такі ознаки або симптоми спостерігаються, слід припинити застосування Деноксибу та негайно обстежити пацієнта.

Токсичність для плода

Передчасне закриття артеріальної протоки у плода. Слід уникати застосування НПЗП, включаючи Деноксиб, вагітним жінкам приблизно з 30-го тижня вагітності. НПЗП збільшують ризик передчасного закриття артеріальної протоки у плода приблизно на цьому терміні вагітності.

Олігогідрамніон / ниркова недостатність у новонароджених. Застосування НПЗП, включаючи Деноксиб, приблизно з 20-го тижня вагітності може спричинити порушення функції нирок у плода, що призводить до олігогідрамніону та в деяких випадках – до ниркової недостатності у новонароджених. Ці несприятливі наслідки спостерігаються в середньому через кілька днів або кілька тижнів лікування, хоча нечасто повідомлялося про олігогідрамніон вже через 48 годин після початку прийому НПЗП. Олігогідрамніон часто, але не завжди, є оборотним після припинення лікування. Ускладнення тривалого олігогідрамніону можуть, наприклад, включати контрактури кінцівок та затримку дозрівання легень. У деяких випадках післяреєстраційного застосування порушення функції нирок у новонароджених потребували інвазивних процедур, таких як обмінна трансфузія або діаліз.

Якщо лікування НПЗП необхідне приблизно між 20-м та 30-м тижнями вагітності, слід обмежити застосування Деноксибу до найнижчої ефективної дози та якомога коротшої тривалості. Слід розглянути можливість ультразвукового моніторингу амніотичної рідини, якщо лікування Деноксибом триває більше 48 годин. Слід припинити прийом Деноксибу у разі розвитку олігогідрамніону і продовжити спостереження відповідно до клінічної практики (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Гематологічна токсичність. У пацієнтів, які застосовують НПЗП, 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 Деноксибу наявні будь-які ознаки або симптоми анемії, слід здійснювати моніторинг рівня гемоглобіну або показника гематокриту.

НПЗП, у тому числі Деноксиб, можуть підвищувати ризик виникнення кровотеч. Такі супутні фактори як порушення згортання крові або одночасне застосування варфарину, інших антикоагулянтів, протитромбоцитарних препаратів (наприклад, ацетилсаліцилова кислота), СІЗЗС та ІЗЗСН можуть підвищувати цей ризик. Слід здійснювати моніторинг таких пацієнтів щодо появи ознак кровотечі (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Маскування запалення та підвищеної температури. Фармакологічна активність Деноксибу, 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 пацієнтів, які застосовують НПЗП протягом тривалого періоду часу. Моніторинг передбачає періодичне виконання загального та біохімічного аналізів крові (див. розділ «Особливості застосування»).

За даними контрольованих клінічних досліджень, 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 НПЗП. Клінічна значущість цього відхилення від норми не була встановлена.

Дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові. Оскільки під час застосування Деноксибу існує ризик виникнення дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові у дітей із системними проявами ювенільного ревматоїдного артриту, слід здійснювати моніторинг пацієнтів щодо 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 НПЗП (у тому числі Деноксибу) опосередкований простагландинами, застосування цих препаратів може затримувати чи перешкоджати розриву фолікула яєчника, що може бути пов’язано з тимчасовим безпліддям у деяких жінок. Опубліковані результати досліджень на тваринах показали, що застосування інгібіторів синтезу простагландинів потенційно може порушувати опосередкований простагландинами розрив фолікула, необхідний для овуляції. Невеликі дослідження у жінок, які застосовували НПЗП, також продемонстрували оборотну затримку овуляції. Слід розглянути можливість відміни Деноксибу у жінок, які мають труднощі з зачаттям, або які проходять обстеження з приводу безпліддя.

Препарат містить лактозу. При встановленні непереносимості деяких цукрів слід проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей препарат.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Вагітність. Застосування НПЗП, включаючи целекоксиб, може спричинити передчасне закриття артеріальної протоки у плода та порушення функції нирок у плода, що призводить до олігогідрамніону та в деяких випадках – до ниркової недостатності у новонароджених. Через ці ризики слід обмежувати дозу та тривалість застосування целекоксибу приблизно між 20-м і 30-м тижнями вагітності та уникати застосування целекоксибу приблизно з 30-го тижня вагітності.

Передчасне закриття артеріальної протоки у плода. Застосування НПЗП, включаючи целекоксиб, приблизно з 30-го тижня вагітності збільшує ризик передчасного закриття артеріальної протоки у плода.

Олігогідрамніон / ниркова недостатність у новонароджених. Застосування НПЗП приблизно з 20-го тижня вагітності було пов’язане з випадками порушення функції нирок у плода, що призводить до олігогідрамніону, а в деяких випадках – до ниркової недостатності у новонароджених.

На підставі даних, отриманих під час спостережних досліджень, стосовно інших потенційних ембріофетальних ризиків застосування НПЗП 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 грудини та деформації сегментів грудини) спостерігали у кролів, яким вводили целекоксиб перорально протягом періоду органогенезу у дозах, які приблизно в 2 рази перевищували максимальну рекомендовану дозу для людини. Дані, отримані в дослідах на тваринах, демонструють важливу роль простагландинів у регуляції проникності судин ендометрія, імплантації бластоцист та децидуалізації. У дослідженнях на тваринах введення інгібіторів синтезу простагландинів наприклад целекоксибу, призводило до підвищення частоти пре- та постімплантаційних втрат. Відомо, що простагландини також відіграють важливу роль у розвитку нирок плода. В опублікованих дослідженнях на тваринах повідомлялося, що інгібітори синтезу простагландинів погіршують розвиток нирок при застосуванні у клінічно значущих дозах.

Розрахунковий фоновий ризик значних уроджених дефектів і викиднів для зазначеної популяції невідомий. Усі вагітності супроводжуються фоновим ризиком вроджених вад розвитку, викиднів або інших небажаних наслідків. У загальній популяції США розрахунковий фоновий ризик серйозних вроджених вад та викиднів при клінічно визнаній вагітності становить від 2 % до 4 % та від 15 % до 20 % відповідно.

Побічні реакції у плода / новонародженого.

Передчасне закриття артеріальної протоки у плода

Слід уникати застосування НПЗП жінкам приблизно з 30-го тижня вагітності, оскільки НПЗП, включаючи целекоксиб, можуть спричиняти передчасне закриття артеріальної протоки у плода.

Олігогідрамніон / ниркова недостатність у новонароджених

Якщо прийом НПЗП необхідний приблизно з 20-го тижня вагітності, слід обмежити застосування найнижчою ефективною дозою та якомога коротшою тривалістю. Якщо лікування целекоксибом триває понад 48 годин, слід розглянути можливість ультразвукового моніторингу на наявність олігогідрамніону. Якщо спостерігається олігогідрамніон, слід припинити застосування целекоксибу та продовжувати лікування відповідно до клінічної практики (див. нижче «Дані, отримані для людини»).

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

Дані, отримані для людини. Наявні дані не дають можливості оцінити наявність або відсутність ембріофетальної токсичності, пов’язаної із застосуванням целекоксибу.

Вплив целекоксибу на перебіг переймів та пологів у вагітних жінок невідомий.

Передчасне закриття артеріальної протоки у плода

У публікаціях повідомляється, що застосування НПЗП приблизно на 30-му тижні вагітності та пізніше може спричинити передчасне закриття артеріальної протоки у плода.

Олігогідрамніон / ниркова недостатність у новонароджених

Опубліковані дослідження та повідомлення щодо післяреєстраційного застосування описують

застосування НПЗП жінкам приблизно на 20-му тижні вагітності або пізніше, яке було пов’язане з порушенням функції нирок у плода, що призвело до олігогідрамніону, а в деяких випадках - і до ниркової недостатності у новонароджених. Ці несприятливі наслідки спостерігаються в середньому через кілька днів або кілька тижнів лікування, хоча існують нечасті повідомлення про олігогідрамніон вже через 48 годин після початку прийому НПЗП. У багатьох випадках, але не завжди, зменшення кількості амніотичної рідини було тимчасовим та минало після припинення прийому препарату. Існує обмежена кількість повідомлень про застосування НПЗП жінкам та порушення функції нирок у новонароджених без олігогідрамніону, деякі з яких були необоротними. Деякі випадки порушення функції нирок у новонароджених потребували лікування із застосуванням інвазивних процедур, таких як обмінна трансфузія або діаліз.

Методологічні обмеження цих післяреєстраційних досліджень та повідомлень включають відсутність контрольної групи; обмежену інформацію щодо дози, тривалості та часу експозиції препарату; одночасне застосування інших лікарських засобів. Ці обмеження перешкоджають достовірній оцінці ризику несприятливих наслідків для плода та новонароджених при застосуванні НПЗП їхнім матерям. Оскільки опубліковані дані про безпеку для новонароджених стосуються переважно недоношених дітей, узагальнення певних повідомлених ризиків для доношених немовлят, які піддаються впливу НПЗП через застосування матері, є неоднозначним.

Годування груддю. Нечисленні дані трьох опублікованих звітів стосуються загалом 12 жінок, які годували груддю, та свідчать про низький вміст 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.

Застосовувати 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 в целекоксибі, а також 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 целекоксибу слід уникати керування транспортними засобами та роботи з механізмами.

Спосіб застосування та дози

Загальні інструкції щодо дозування. Перед прийняттям рішення про застосування Деноксибу слід ретельно зважити очікувані потенційні переваги та ризики від його застосування та розглянути доцільність інших варіантів лікування. Слід застосовувати найнижчу ефективну дозу препарату протягом найкоротшого періоду згідно з метою лікування окремого пацієнта (див. розділ «Особливості застосування»).

Деноксиб можна приймати незалежно від вживання їжі.

Остеоартрит. При лікуванні остеоартриту доза Деноксибу становить 200 мг на добу одноразово або по 100 мг 2 рази на добу.

Ревматоїдний артрит. При лікуванні ревматоїдного артриту доза Деноксибу становить від 100 до 200 мг 2 рази на добу.

Анкілозуючий спондиліт. Для лікування анкілозуючого спондиліту добова доза Деноксибу становить 200 мг, яку слід приймати одразу (прийом 1 раз на добу) або ділити (прийом 2 рази на добу). Якщо протягом 6 тижнів не спостерігається позитивного ефекту, дозу препарату можна збільшити до 400 мг на добу. Якщо протягом 6 тижнів не спостерігається ефекту при застосуванні препарату у дозі 400 мг на добу, відповідь на лікування є малоймовірною, тому слід розглянути альтернативні варіанти лікування.

Контроль гострого болю та лікування первинної дисменореї. Для контролю гострого болю та лікування первинної дисменореї початкова доза Деноксибу становить 400 мг з наступним застосуванням додаткової дози 200 мг у перший день у разі необхідності. У наступні дні рекомендована доза препарату становить 200 мг 2 рази на добу у разі необхідності.

Особливі групи пацієнтів

Печінкова недостатність. У пацієнтів із порушеннями функції печінки помірного ступеня тяжкості (клас В за класифікацією Чайлда−П'ю) дозу препарату слід зменшити на 50 %.

Пацієнти з повільним метаболізмом субстратів CYP2C9. У дорослих пацієнтів із відомим або підозрюваним уповільненням метаболізму субстратів CYP2C9 на підставі генотипу або попереднього досвіду застосування інших субстратів CYP2C9 (таких як варфарин, фенітоїн), целекоксиб слід застосовувати, починаючи з половини мінімальної рекомендованої дози.

Пацієнтам з ювенільним ревматоїдним артритом та відомим або підозрюваним повільним метаболізмом субстратів CYP2C9 слід розглянути можливість застосування альтернативного лікування (див. розділ «Фармакологічні властивості. Фармакогеноміка»).

Пацієнти літнього віку. Пацієнти літнього віку, порівняно з пацієнтами молодшого віку, мають більший ризик розвитку таких серйозних побічних реакцій, асоційованих із застосуванням НПЗП, як побічні реакції з боку серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту та/або з боку нирок.

Якщо передбачувана користь для пацієнтів літнього віку є більшою, ніж потенційний ризик, слід розпочинати застосування препарату з найнижчої дози та моніторити стан пацієнта щодо розвитку побічних реакцій (див. розділ «Особливості застосування»).

Із загальної кількості пацієнтів, які застосовували целекоксиб у процесі дореєстраційних клінічних досліджень, вік більше ніж 3300 пацієнтів становив 65–74 роки, при цьому вік приблизно 1300 додаткових пацієнтів був від 75 років. Суттєвих відмінностей щодо ефективності для цієї категорії пацієнтів та для пацієнтів молодшого віку виявлено не було. У клінічних дослідженнях, у процесі яких порівнювали функцію нирок (визначали за швидкістю клубочкової фільтрації, азотом сечовини крові та креатиніном) та функцію тромбоцитів (визначали за часом кровотечі та агрегацією тромбоцитів), не спостерігали різниці у результатах для добровольців літнього віку та добровольців молодшого віку. Проте, як і при

застосуванні інших НПЗП, у тому числі тих, які вибірково пригнічують ЦОГ-2, у період після виходу препарату на ринок 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 (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти

Деноксиб не показаний для застосування дітям.

Передозування

Симптоми гострого передозування НПЗП зазвичай 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»).

У процесі клінічних досліджень випадків передозування целекоксибом зареєстровано не було. У результаті застосування препарату у дозах до 2400 мг на добу протягом періоду до 10 днів у 12 пацієнтів випадків серйозної інтоксикації зареєстровано не було. Інформація про можливість виведення целекоксибу шляхом гемодіалізу відсутня, але, виходячи з високого ступеня зв’язування з білками плазми крові (> 97 %), можна припустити, що діаліз при передозуванні буде неефективним.

Після передозування НПЗП пацієнтам необхідно проводити симптоматичне та підтримувальне лікування. Спеціальні антидоти відсутні. Слід розглянути можливість викликати блювання та/або застосувати активоване вугілля (60–100 г для дорослих, 1–2 г на 1 кг маси тіла дітям) та/або осмотичний проносний засіб пацієнтам, у яких протягом чотирьох годин після здійснення ін’єкції спостерігаються симптоми передозування, а також пацієнтам з тяжким передозуванням (доза, що в 5–10 разів перевищує рекомендовану дозу).

Форсований діурез, підлужування сечі, гемодіаліз або гемоперфузія не застосовуються через високе зв’язування з білками крові.

Для отримання додаткової інформації щодо лікування передозування необхідно звернутися до токсикологічного центру.

Побічні реакції

Оскільки клінічні дослідження проводяться за дуже різних умов, частоту виникнення побічних реакцій у клінічних дослідженнях одного препарату не можна безпосередньо порівнювати з показником, отриманим у клінічних дослідженнях іншого препарату, й очікувати такої ж частоти на практиці. Однак інформація про побічні реакції під час клінічних досліджень забезпечує основу для визначення побічних реакцій, що можуть бути пов’язаними з використанням препарату, і для отримання приблизних показників частоти.

Нижчезазначені 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, хіатальна грижа, мелена, сухість у роті, стоматит, тенезми, блювання.

З боку серцево-судинної системи: погіршання перебігу артеріальної гіпертензії, стенокардія, ішемічна хвороба серця, інфаркт міокарда, серцева недостатність.

Загальні розлади: реакції гіперчутливості, алергічні реакції, біль у грудях, кіста (без додаткових уточнень), генералізований набряк, набряк обличчя, підвищена втомлюваність, гарячка, припливи, грипоподібні симптоми, біль, периферичний біль, периферичний набряк / затримка рідини.

З боку центральної та периферичної нервової системи: судоми ніг, гіпертонія, гіпестезія, мігрень, парестезія, вертиго.

Розлади слуху та вестибулярного апарату: глухота, шум у вухах.

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

З боку печінки та жовчного міхура: підвищення рівнів печінкових ферментів (у тому числі підвищення рівнів аспартаттрансамінази та аланінтрансамінази).

Метаболічні та аліментарні розлади: підвищення рівня азоту сечі, підвищення рівня креатинфосфокінази в крові, гіперхолестеринемія, гіперглікемія, гіпокаліємія, підвищення рівня небілкового азоту, підвищення рівня креатиніну в крові, підвищення рівня сечовини в крові, підвищення рівня лужної фосфатази, збільшення маси тіла.

З боку кістково-м’язової системи: артралгія, артроз, міалгія, синовіт, тендиніт.

З боку тромбоцитів (кровотеча або згортання крові): екхімоз, носова кровотеча, тромбоцитемія.

З боку психіки: анорексія, стривоженість, підвищений апетит, депресія, нервозність, сонливість.

З боку крові: анемія.

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

З боку шкіри та її придатків: алопеція, дерматит, реакції фоточутливості, свербіж, еритематозні висипання, макулопапульозні висипання, захворювання шкіри, сухість шкіри, підвищена пітливість, кропив’янка.

Розлади у місці застосування: панікуліт, контактний дерматит.

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

Нижчезазначені 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: кровотеча зі шлунково-кишкового тракту, виразка дванадцятипалої кишки, виразка шлунка, виразка стравоходу, виразка кишечнику, виразка товстої кишки, непрохідність кишечнику, перфорація кишки, шлунково-кишкова кровотеча, коліт з кровотечею, перфорація стравоходу, панкреатит, кишкова непрохідність.

Загальні розлади: сепсис, раптовий летальний наслідок.

З боку печінки та жовчного міхура: холелітіаз.

З боку крові та лімфатичної системи: тромбоцитопенія.

З боку нервової системи: атаксія, суїцид (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

З боку нирок: гостра ниркова недостатність.

Дослідження застосування препарату при лікуванні ювенільного ревматоїдного артриту.

У 12-тижневому подвійно сліпому дослідженні з активним контролем 242 пацієнти з ювенільним ревматоїдним артритом віком від 2 до 17 років застосовували 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 (³ 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 (³ 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 (таблиця 3). Під час цього 12-тижневого подвійно сліпого 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 12-тижневій відкритій розширеній фазі описаного вище подвійно сліпого 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 під час подвійно сліпого дослідження; не спостерігали жодних

неочікуваних клінічно значущих побічних реакцій.

Нижчезазначені додаткові побічні реакції спостерігали у ≥ 0,1 % та < 1 % пацієнтів, які застосовували целекоксиб, з частотою, що перевищувала частоту виникнення при прийомі плацебо у довготривалих дослідженнях з профілактики поліпів. Про ці побічні реакції 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 нервової системи: ішемічний інсульт.

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

З боку органів слуху та рівноваги: лабіринтит.

З боку серця: 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 препарату були виявлені зазначені нижче побічні реакції. Оскільки про ці реакції повідомляється на добровільній основі від популяції невідомої чисельності, не завжди можна достовірно оцінити їхню частоту або встановити причинний зв'язок із впливом препарату.

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

Загальні розлади: анафілактоїдна реакція, ангіоневротичний набряк.

З боку печінки та жовчного міхура: некроз печінки, гепатит, жовтяниця, печінкова недостатність (іноді з летальними наслідками або така, що вимагає трансплантації печінки), фульмінантний гепатит (іноді з летальними наслідками), печінковий некроз, холестаз, холестатичний гепатит.

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

Метаболічні розлади: гіпоглікемія, гіпонатріємія.

З боку нервової системи: асептичний менінгіт, агевзія, аносмія, внутрішньочерепний крововилив (включаючи летальний внутрішньочерепний крововилив).

З боку нирок: інтерстиціальний нефрит, тубулоінтерстиціальний нефрит, нефротичний синдром, гломерулонефрит з мінімальним ураженням.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь / ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Для цього лікарського засобу не потрібні будь-які спеціальні умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 капсул у блістері; по 3 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Мікро Лабс Лімітед.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності

Ділянка №. S.155 - S.159 та N1, Промислова зона Верна, Фаза III та Фаза IV, Верна Салкетт, In-403 722, Індія.