

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.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії. Целекоксиб має знеболювальні, протизапальні та жарознижувальні властивості. Вважається, що механізм дії препарату ДЕНОКСИБ 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 E2 (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. 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 в здорових добровольців¹

Середні (коефіцієнт варіації, %) значення фармакокінетичних параметрів				
C_{max} , нг/мл	T_{max} , год	Ефективний $t_{1/2}$, год	V_{ss}/F , л	CL/F , л/год
705 (38)	2,8 (37)	11,2 (31)	429 (34)	27,7 (28)
¹ - добровольці після застосування препарату натще (n=36, 19-52 роки)				

V_{ss}/F - об'єм розподілу в рівноважному стані.

CL/F - плазмовий кліренс.

Вплив вживання їжі. При застосуванні препарату ДЕНОКСИБ 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 препарату ДЕНОКСИБ 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 (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 (старше 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 в представників негроїдної раси на 40 % вище, ніж у представників європеїдної 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 препарату ДЕНОКСИБ у капсулах слід зменшити приблизно на 50 % при застосуванні пацієнтам із порушеннями функції печінки помірного ступеня тяжкості (клас В за класифікацією Чайлда–П'ю). Досліджень у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції печінки (клас С за класифікацією Чайлда–П'ю) не проводили. Застосування препарату ДЕНОКСИБ пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки не рекомендується (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

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. Досліджень у пацієнтів із гострою нирковою недостатністю не проводили. Подібно до інших нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), ДЕНОКСИБ не рекомендований для застосування пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю (див. розділ «Побічні реакції»).

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.

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 (СИЗС) 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 знеболюючих 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 препарату ДЕНОКСИБ та інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину або β-адреноблокаторів слід здійснювати моніторинг артеріального тиску, щоб переконатися у досягненні необхідного рівня артеріального тиску.

При одночасному застосуванні препарату ДЕНОКСИБ 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 препарату ДЕНОКСИБ 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 препарату ДЕНОКСИБ 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 препарату ДЕНОКСИБ 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 препарату ДЕНОКСИБ з метотрексатом слід здійснювати моніторинг пацієнтів на предмет токсичності метотрексату.

Циклоспорин. Одночасне застосування препарату ДЕНОКСИБ з циклоспорином може підвищувати рівень нефротоксичності останнього.

Протягом одночасного застосування препарату ДЕНОКСИБ 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 препарату ДЕНОКСИБ 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 препарату ДЕНОКСИБ 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 P450 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 препаратом ДЕНОКСИБ 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), спостерігалось 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.

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 виникнення 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 в 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 Датським 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.

Слід уникати застосування препарату ДЕНОКСИБ пацієнтам із нещодавнім інфарктом міокарда, окрім випадків, коли очікується, що користь від лікування переважатиме ризик рецидиву тромботичного серцево-судинного ускладнення. Якщо ДЕНОКСИБ застосовують пацієнтам із нещодавнім інфарктом міокарда, слід здійснювати моніторинг пацієнтів щодо появи ознак серцевої ішемії.

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 кишечника, які можуть бути летальними. Ці серйозні побічні реакції можуть виникнути у будь-який час із попередніми симптомами у пацієнтів, які застосовували ДЕНОКСИБ, або без них. Тільки у 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 короточасна 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 у 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 препарату ДЕНОКСИБ 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) спостерігалось 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 препарату ДЕНОКСИБ слід негайно припинити та провести клінічне обстеження пацієнта.

Артеріальна гіпертензія. Застосування НПЗП, у тому числі препарату ДЕНОКСИБ, може призвести до розвитку артеріальної гіпертензії або погіршення 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. У деяких пацієнтів, які застосовували НПЗП, спостерігали затримку рідини та набряк. Застосування целококсибу може послаблювати серцево-судинні ефекти декількох лікарських засобів, що застосовуються для лікування цих захворювань (наприклад, діуретики, інгібітори АПФ або блокатори рецепторів ангіотензину) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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

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 целококсибу у пацієнтів з прогресуючим захворюванням нирок відсутня. Вплив препарату ДЕНОКСИБ на нирки може прискорювати прогресування вже наявного порушення функції нирок у пацієнтів.

Перед початком лікування препаратом ДЕНОКСИБ слід відкоригувати зневоднення або

гіповолемією, якщо вони наявні у пацієнта. У пацієнтів із порушеннями функції нирок або печінки, серцевою недостатністю, зневодненням або гіповолемією під час застосування препарату ДЕНОКСИБ слід здійснювати моніторинг функції нирок (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Слід уникати застосування препарату ДЕНОКСИБ пацієнтам із прогресуючим захворюванням нирок, окрім випадків, коли очікується, що користь переважатиме ризик порушення функції нирок. Якщо ДЕНОКСИБ застосовують 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 препарату ДЕНОКСИБ протипоказане пацієнтам з такою формою чутливості до ацетилсаліцилової кислоти (див. розділ «Протипоказання»). При застосуванні препарату ДЕНОКСИБ 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, ексfolіативний дерматит, синдром Стівенса–Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, медикаментозні висипання зі 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 препарату ДЕНОКСИБ 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»).

Передчасне закриття артеріальної протоки плода. Целекоксиб може спричиняти передчасне

закриття артеріальної протоки. Слід уникати застосування препарату ДЕНОКСИБ у вагітних жінок, починаючи з 30-го тижня вагітності (III триместр) (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 препарату ДЕНОКСИБ 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 препарату ДЕНОКСИБ, 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 цеlexоксид, 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 препарату ДЕНОКСИБ існує ризик виникнення дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові у дітей зі 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 препарату ДЕНОКСИБ) 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 препарату ДЕНОКСИБ 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, у тому числі препарату ДЕНОКСИБ, протягом III триместру вагітності підвищує ризик передчасного закриття артеріальної протоки плода. Слід уникати застосування препарату ДЕНОКСИБ вагітним жінкам, починаючи з 30-го тижня вагітності.

Відповідних контрольованих досліджень застосування целекоксибу вагітним жінкам не проводили. На підставі даних, отриманих під час спостережних досліджень щодо 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 становила 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 у 2 рази перевищували максимальну рекомендовану дозу для людини. Виходячи з даних, отриманих на тваринах, було показано, що простагландини відіграють важливу роль 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.

Усі вагітності супроводжуються фоновим ризиком вроджених дефектів, втрати плода або інших небажаних наслідків. У загальній популяції пацієнтів США, незалежно від впливу препарату, усі клінічно встановлені випадки вагітності характеризуються фоновою 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 НПЗП, включаючи целекоксиб, інгібують синтез простагландинів, спричиняючи затримку пологів та підвищуючи частоту мертвонародження.

Дані, отримані для 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. Малочисельні дані трьох опублікованих звітів стосуються загалом 12 жінок, які годували груддю, та свідчать про низький рівень целекоксибу у грудному молоці.

Розрахована середня добова доза для немовляти становила 10-40 мкг/кг/добу, що становить менше 1 % від терапевтичної дози для дворічної дитини у перерахуванні на масу тіла. У звіті про двох немовлят віком 17 та 22 місяці, яких годували груддю, не повідомляли про жодні побічні реакції.

Застосовувати ДЕНОКСИБ 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 препараті ДЕНОКСИБ, а також будь-якими потенційними побічними ефектами препарату ДЕНОКСИБ 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 цеlexоксиду слід уникати керування транспортними засобами та роботи з механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Загальні інструкції щодо дозування. Перед прийняттям рішення про застосування даного лікарського засобу 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»).

Цей препарат можна приймати незалежно від вживання їжі.

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

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

Анкілозуючий спондиліт. Для лікування анкілозуючого спондиліту добова доза препарату ДЕНОКСИБ 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 малоімовірною, тому слід розглянути альтернативні варіанти лікування.

Контроль гострого болю та лікування первинної дисменореї. Для контролю гострого болю та лікування первинної дисменореї початкова доза препарату 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 %. Застосування препарату ДЕНОКСИБ пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки не рекомендується (див. розділи «Фармакокінетика» та «Особливості застосування»).

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), цеlexоксид слід застосовувати, починаючи з половини мінімальної рекомендованої дози.

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

Ниркова недостатність. Застосовувати ДЕНОКСИБ пацієнтам із нирковою недостатністю тяжкого ступеня не рекомендовано (див. розділи «Фармакокінетика» та «Особливості застосування»).

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 цеlexоксид 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 підтримуючої 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 цеlexоксибом 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 підтримуюче 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.

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

Побічні реакції.

Існують дані щодо можливості розвитку наступних побічних реакцій.

З боку шлунково-кишкового тракту: запор, дивертикуліт, дисфагія, відрижка, езофагіт, гастрит, гастроентерит, гастроезофагеальний рефлюкс, геморой, хітальна грижа, мелена, сухість у роті, стоматит, тенезми, блювання, перфорація кишки, шлунково-кишкова кровотеча, коліт із кровотечею, перфорація стравоходу, панкреатит, кишкова непрохідність.

З боку серцево-судинної системи: погіршення перебігу артеріальної гіпертензії, стенокардія, ішемічна хвороба серця, інфаркт міокарда, непритомність, застійна серцева недостатність, фібриляція шлуночків, тромбоемболія легеневої артерії, гостре порушення мозкового кровообігу, периферична гангрена, тромбофлебіт, нестабільна стенокардія, функціональна недостатність аортального клапана, атеросклероз коронарної артерії, синусова брадикардія, гіпертрофія шлуночка, тромбоз глибоких вен, васкуліт, відчуття серцебиття, тахікардія.

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, сепсис, раптовий летальний наслідок, анафілактоїдна реакція, ангіоневротичний набряк.

З боку центральної та периферичної нервової системи: судоми ніг, гіпертензія, гіпестезія, мігрень, парестезія, вертиго, атаксія, суїцид (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), ішемічний інсульт, асептичний менінгіт, агевзія, аносія, летальний внутрішньочерепний крововилив.

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

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

З боку печінки та жовчного міхура: підвищення рівня печінкових ферментів (у тому числі

підвищення рівнів АСТ і АЛТ), холелітіаз, некроз печінки, гепатит, жовтяниця, печінкова недостатність.

Метаболічні та аліментарні розлади: підвищення рівня азоту сечі, підвищення рівня креатинфосфокінази в крові, гіперхолестеринемія, гіперглікемія, гіпокаліємія, підвищення рівня небілкового азоту, підвищення рівня креатиніну, підвищення рівня лужної фосфатази, збільшення маси тіла, підвищений рівень калію в крові, підвищений рівень натрію в крові, підвищений рівень тестостерону в крові, гіпоглікемія, гіпонатріємія.

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

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

З боку крові: анемія, тромбоцитопенія, агранулоцитоз, апластична анемія, панцитопенія, лейкопенія, екхімоз, носова кровотеча, тромбоцитемія.

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, макуло-папульозні висипання, захворювання шкіри, сухість шкіри, підвищена пітливість, кропив'янка.

Розлади в місці застосування: целюліт, контактний дерматит.

З боку сечовидільної системи: альбумінурія, цистит, дизурія, гематурія, часте сечовипускання, сечокам'яна хвороба, гостра ниркова недостатність, інтерстиціальний нефрит.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: кіста яєчника.

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

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/MICRO LABS LIMITED.

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/PLOT NO. S.155 TO S.159 & N1, VERNA INDUSTRIAL ESTATE, PHASE III & PHASE IV, VERNA SALCETTE, IN-403 722, India.